Ursula Stănescu (editor)
Monica Hăncianu • Cerasela Elena Gîrd

FARMACOGNOZIE

Produse vegetale cu substanţe bioactive

POLIROM
2020

Wei, Z.H., Wang, H., Chen, X.Y., Wang, B.S., Rong, Z.X., Wang, B.S., Su, B.H., Chen, H.Z., 2009, „Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild to moderate hypercholesterolemia: A meta-analysis of controlled clinical trials", *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, pp. 821-827.

Wu, Q.Z., Zhao, D.X., Xiang, J., Zhang, M., Zhang, C.F., Xu, X.H., 2016, „Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory activities of four caffeoylquinic acids isolated from *Tussilago farfara*", *Pharmaceutical Biology*, 54 (7), pp. 1117-1124.

Xu, J., Zhou, X., Chen, C., Deng, Q., Huang, Q., Yang, J., Yang, N., Huang, F., 2012, „Laxative effects of partially defatted flaxseed meal on normal and experimental constipated mice", *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9 (12-14), pp. 1-5.

***, *Assessment report on* Althaea officinalis *L., radix*, www.ema.europa.eu.

***, *Community herbal monograph on* Althaea officinalis *L., radix*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Cetraria islandica *(L.) Acharius s.l., thallus*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Linum usitatissimum *L., semen*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Malva sylvestris *L. and/or* Malva neglecta *Wallr., folium and* Malva sylvestris *L., flos*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Plantago afra *L. and* Plantago indica *L., semen*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Plantago lanceolata *L., folium*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Tilia cordata *Miller*, Tilia platyphyllos *Scop.*, Tilia x vulgaris *Heyne or their mixtures, flos*, www.ema.europa.eu.

***, *Assessment report on* Verbascum thapsus *L.*, V. densiflorum *Bertol.* (V. thapsiforme *Schrad*) *and* V. phlomoides *L., flos*, www.ema.europa.eu.

***, *Community herbal monograph on* Plantago lanceolata *L., folium*, www.ema.europa.eu.

***, *Community herbal monograph on* Tilia cordata *Miller*, Tilia platyphyllos *Scop.*, Tilia x vulgaris *Heyne or their mixtures, flos*, www.ema.europa.eu.

***, *Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)*, www.ema.europa.eu.

3.2. Lipide

3.2.1. Introducere

Lipidele sunt amestecuri de substanțe hidrofobe (majoritatea), esteri ai acizilor grași superiori cu alcooli. Sunt componente fundamentale ale celulelor vii (vegetale și animale) cu rol energetic și plastic.

3.2.2. Structură chimică

În trecut sub denumirea de lipide se înțelegeau mai ales trigliceridele (sau triacilgliceridele), ca esteri rezultați din esterificarea celor trei oxidrili ai glicerinei cu acizi grași.

La rândul lor, acizii grași care esterifică glicerolul la oxidrilul din poziția 1, 2 și 3 pot varia atât de mult în modelul de substituție, încât numărul trigliceridelor rezultate este practic infinit.

Pe de altă parte, glicerolul este o moleculă prochirală, prezentând la C_2 un centru de chiralitate, ceea ce conduce la existența unei multitudini de stereoizomeri.

Dacă ne referim la natura componentelor care formează lipidele, vom constata că în structura lor intră:

- *acizi grași nesaturați* cu număr par/impar de atomi de carbon: acid caproic (6C), caprilic (8C), caprinic (10C), undecilic (11C), lauric (12C), miristic (14C), palmitic (16C), stearic (18C), arahidic (20C), behenic (22C);
- *acizi grași nesaturați*: acid oleic, linoleic, α-, γ-linolenic, arahidonic;
- *hidroxiacizi nesaturați*: acid ricinoleic;
- *acizi ciclopentenici*: acid hidnocarpic, chaulmogric;
- *alcooli*: glicerol, alcool cetilic, cerilic.

Dintre acizii grași care apar în lipidele vegetale, majoritatea aparțin grupului de acizi cu catenă lungă, neramificată, cu număr par de atomi de carbon. Acizii grași cu număr impar de atomi de carbon reprezintă mai puțin de 1% în uleiurile grase naturale (tabelul 6).

Tabelul 6. Acizi grași frecvent întâlniți în natură

DENUMIRE	FORMULĂ BRUTĂ	FORMULARE SCURTĂ
ACIZI GRAȘI SATURAȚI		
acid miristic	$C_{14}H_{28}O_2$	14:0
acid palmitic	$C_{16}H_{32}O_2$	16:0
acid stearic	$C_{18}H_{36}O_2$	18:0
acid arahidic	$C_{20}H_{40}O_2$	20:0
ACIZI GRAȘI NESATURAȚI		
acid palmitoleic	$C_{16}H_{30}O_2$	16:1 (9)
acid oleic	$C_{18}H_{34}O_2$	18:1 (9)
acid linoleic	$C_{18}H_{32}O_2$	18:2 (9,12)
acid α-linolenic	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3 (9,12,15)
acid β-linolenic	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3 (6,9,12)
acid arahidonic	$C_{20}H_{32}O_2$	20:4 (5,8,11,14)
acid erucic	$C_{22}H_{42}O_2$	22:1 (13)

Conform nomenclaturii chimice, dublele legături se numără începând de la gruparea carboxil (considerată α).

Pe lângă această numărătoare, există și un al doilea sistem, conform căruia prima dublă legătură se numără începând de la capătul opus carboxilului, CH_3 terminal fiind considerat a ocupa poziția ω (figura 22); în acest caz, vorbim de acizi grași ω9, ω6 sau ω3.

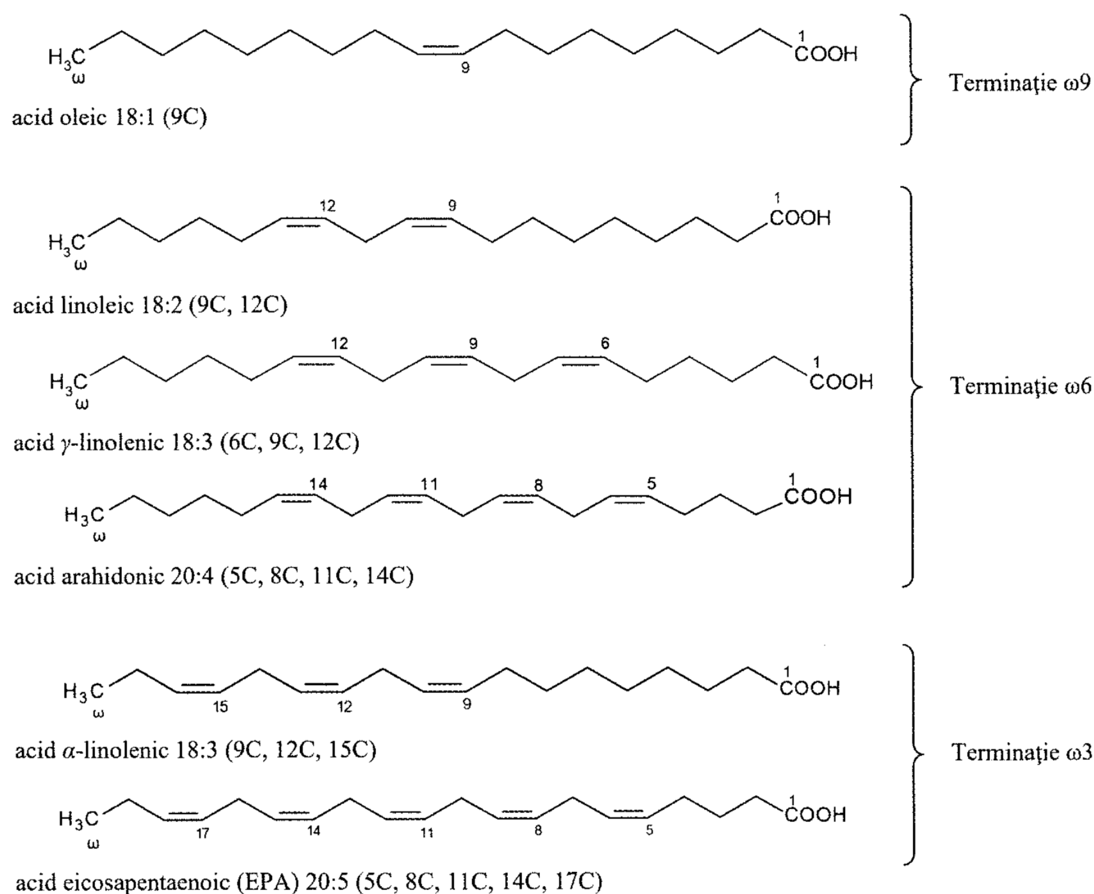


Figura 22. Acizi grași nesaturați din compoziția lipidelor naturale

În lipidele vegetale majoritari sunt acizii grași nesaturați, în care genuin predomină dublele legături în poziție *cis* (așa-numiții izomeri [Z]); dacă acidul conține mai mult de o dublă legătură, acestea sunt separate între ele printr-o grupare metilen. Se vorbește, în acest caz, despre un sistem 1,4-pentadien.

3.2.3. Clasificare

În funcție de structură, se cunosc:

- *lipide simple* – compuși ternari formați numai din C, H și O:
  - *gliceride* (mono-, di- și trigliceride cu acizi grași saturați și nesaturați, aciclici, ciclici, alifatici și aromatici);
  - *steride* (esteri ai acizilor grași superiori cu diferiți alcooli steroidici – colesterol, dihidrocolesterol sau terpenici – lanosterol);
  - *ceride* (amestecuri de esteri ai acizilor grași constituiți din 12-34C, cu alcooli superiori cu 20-30C);
  - *etolide* (esteri interni, ciclici, ai unor hidroxiacizi superiori identici);

- *lipide complexe* (conţin şi compuşi cu fosfor, azot sau sulf):
  - *glicerofosfatide* (esteri α- sau β-, mono- sau diacilglicerofosforici, întâlniţi frecvent sub formă de săruri de calciu);
  - *sfingolipide* (N-acil amide ale unor aminoalcooli cu 18C);
  - *glicosulfolipide* (combinaţii ale glicerolului sau ale unei digliceride cu 6-sulfo-6-desoxi-glucopiranoză sau cu 6-sulfo-6-desoxi-galactopiranoză).

3.2.4. Biogeneză

Acizii graşi saturaţi se formează din acetil- şi malonil-CoA prin intermediul unei proteine transportoare de grupări acil (ACP) prin reacţii de condensare, reducere, dehidrogenare şi hidroliză.

Acizii graşi nesaturaţi se pot forma pe două căi, şi anume: cuplarea directă a crotonil-ACP cu malonil- sau acetil-CoA, respectiv prin hidroxilarea acizilor saturaţi urmată de deshidratare.

Glicerolul se formează prin reducerea acidului fosfogliceric rezultat din ciclul fotosintezei.

3.2.5. Proprietăţi fizico-chimice

Acizii graşi inferiori (C_4- până la C_{12}-) au un miros neplăcut, rânced, de închis şi de săpun. Dintre acizii graşi cu catenă mai lungă de 12 atomi de carbon, niciunul nu are un miros special, în timp ce cei nesaturaţi au miros neplăcut, iar emulsionaţi în apă îi conferă acesteia un gust amar, arzător, înţepător; peste toate acestea, acidul arahidonic îi dă un gust greţos.

Trigliceridele, ca esteri ai glicerinei, rezultă din esterificarea celor trei oxidrili ai glicerolului cu acizi graşi, după cum menţionam. Acestea sunt componentele majoritare ale lipidelor naturale, iar natura acidului gras care esterifică fiecare din cei trei oxidrili ai glicerinei joacă un rol important, care face ca fracţiunea lipidică să fie specifică, complexă şi caracteristică unei specii/unui organ, determinându-i proprietăţile fizico-chimice.

Pentru grăsimile vegetale (*Oleum*) s-au evidenţiat următoarele particularităţi structurale care influenţează proprietăţile fizico-chimice:

- oxidrilii din poziţiile 1 şi 3 ale glicerinei sunt esterificaţi cu acizi graşi saturaţi, de preferinţă;
- oxidrilul din poziţia 2 este esterificat cu acid linoleic (preferenţial);
- orice altă esterificare se face cu acid oleic şi linolenic;
- excepţie fac *Cacao oleum* şi *Butyrospermi oleum*.

Pe lângă trigliceride, în uleiurile fixe vegetale există şi aşa-numite componente insaponifiabile, liposolubile. Insaponifiabilul reprezintă, de regulă, 0,2-1,4% din ulei,

dar există unele la care acesta reprezintă 4-10%, cum este cazul untului de Shea (din semințele de *Butyrospermum parkii*).

În insaponifiabil de găsesc steroli, tocoferoli, carotenoide, fenoli lipofili; aceștia sunt caracteristici unui anumit ulei și pot fi folosiți pentru confirmarea identității acestuia.

Triacilgliceridele se caracterizează prin aceea că pot cristaliza sub forme polimorfe (la *Butyrum cacao* identificându-se șase modificări cristaline). De regulă, se cunosc însă trei forme: α- , β-, și β', care diferă între ele prin punctul de topire.

Forma β- este cea mai stabilă, cu punctul de topire cel mai ridicat, în timp ce forma α- este cea mai instabilă și are punctul de topire cel mai scăzut. Dacă răcim rapid o triacetilgliceridă topită, cristalizează repede forma α-, în timp ce o răcire lentă conduce la cristalizarea formei β-.

Din acest motiv este important ca la determinarea punctului de topire proba de analizat să se afle în forma β-, stabilă, care se obține prin păstrarea la rece a mostrei timp de 24 h.

Deoarece acizii grași nesaturați au un punct de topire mai mic decât cei saturați, uleiurile grase cu o proporție mare de astfel de acizi sunt lichide la temperatura camerei (motiv pentru care le caracterizăm ca uleiuri).

În contact cu aerul, gliceridele acizilor saturați sunt relativ stabile, în timp ce esterii cu acizii grași nesaturați sunt mult mai instabili, gradul de instabilitate corelându-se cu numărul dublelor legături.

În ceea ce privește proprietățile fizico-chimice ale lipidelor, acestea sunt fracțiuni solide, semisolide sau lichide după extracție, cu puncte de topire scăzute și puncte de fierbere ridicate. Fiind, de fapt, amestecuri complexe, nu substanțe unitare, majoritatea prezintă un interval, nu un punct de topire.

Uleiurilor vegetale, la care nu se determină intervalul de topire sau punctul de curgere, li se poate stabili vâscozitatea.

Culoarea grăsimilor variază de la alb la gălbui sau galben, aceasta intensificându-se odată cu creșterea numărului de duble legături ale acizilor grași.

Lipidele pure nu au gust și miros, dar alte componente din compoziție, precum și degradarea oxidativă a acizilor grași nesaturați le pot conferi gust și miros specific.

Determinările fizice se fac după precizările din *Ph. Eur.* și constau în principal din:

- determinarea densității;
- stabilirea indicelui de refracție;
- determinarea activității optice.

Determinările chimice – pentru uleiurile vegetale de uz medicinal se fac prin metode analitice moderne, uzuale în chimia substanțelor grase și constau în tehnici care includ cromatografia pe strat subțire, HPLC sau gaz-cromatografia.

Pe lângă acestea, se folosec metodele analitice clasice, prin care se determină atât identitatea, cât și puritatea, respectiv degradarea uleiurilor grase, având avantajul că sunt ieftine și consumă puțin timp.

În primul rând, se determină:

- *indicele de aciditate* (care stabilește cantitatea de acizi grași liberi, prezența lor în ulei indicând o alterare) reprezintă cantitatea în mg de KOH necesară neutralizării acizilor liberi dintr-un gram de grăsime, indicele mare însemnând că uleiul a fost extras printr-o metodă brutală sau a fost depozitat necorespunzător;

- *indicele de esterificare* furnizează date în legătură cu componente de tip ester şi se determină ca şi cantitatea de KOH în mg, necesară saponificării unui gram de grăsime neutralizată;
- *indicele de saponificare* reprezintă suma dintre indicele de esterificare şi cel de aciditate (permite aprecierea lungimii medii a catenelor acizilor graşi ce compun trigliceridele);
- *indicele de acetil* (furnizează date cu privire la numărul de oxidrili liberi din structura grăsimii) reprezintă cantitatea exprimată în mg de KOH necesară neutralizării acidului acetic rezultat prin saponificarea a 1 g ulei complet acetilat;
- *indicele de iod* reprezintă cantitatea de iod fixată de 100 g ulei şi arată cu aproximaţie numărul de duble legături existente în acizii graşi nesaturaţi; pentru determinare nu se foloseşte iod ca atare, ci monobromură de iod. Nu toate dublele legături dintr-un ulei gras reacţionează, datorită împiedicării sterice, acizii graşi *trans* (E) adiţionând halogenul foarte lent, în timp ce unii steroli (din insaponifiabil) cu duble legături nu reacţionează deloc cu iodul.

3.2.6. Acţiune farmacologică/utilizare farmaceutică şi dietetică

Uleiurile grase sunt amestecuri complexe de triacilgliceride la care se adaugă fracţiunea insaponifiabilă şi fosfatidilcoline (lecitine).

Aceste lipide, prin compoziţia lor, prezintă diferite acţiuni, cum ar fi:

- emolientă (*Helianthi oleum, Olivae oleum, Sesami oleum, Amygdalae oleum, Cacao oleum, Cetaceum, Cera alba, Cera flava, Cera lanae ovis, Lini oleum, Argani oleum*);
- coleretic-colagogă, uşor laxativă (*Olivae oleum*);
- antiinflamatoare, cicatrizantă, laxativă (*Amygdalae oleum*);
- bactericidă (*Hydnocarpi oleum*);
- hipocolesterolemiantă (*Oenotherae oleum*);
- remineralizantă (*Jecoris aselli oleum*);
- revitaminizantă (*Lini oleum, Jecoris aselli oleum*);
- purgativă (*Crotonis oleum, Ricini oleum*);
- hepatoprotectoare, neurotonă (lecitinele din soia).

O categorie aparte de derivaţi o constituie acizii graşi esenţiali:

- *acizii graşi* ω*-3*:
  - acid α-linolenic (ALA);
  - acid eicosapentaenic (EPA);
  - acid docosahexanoic (DHA).
- *acizii graşi* ω*-6*:
  - acid linoleic (AL);
  - acid γ-linolenic (GLA);
  - acid dihomo-γ-linolenic (DGLA);
  - acid arahidonic (AA).
- *acizii graşi* ω*-9*.

Unii dintre aceștia sunt aduși în organism prin aport alimentar.

Organismul uman este incapabil să sintetizeze acizi grași multiplu nesaturați (PUFA, LCPUFA), necesari încorporării lor în biomembrane, dar și ca precursori în sinteza eicosanoidelor, motiv pentru care este necesar aportul exogen.

Pentru a avea o viață sănătoasă, trebuie să fim atenți nu doar la cantitatea de grăsimi pe care o ingerăm zilnic, ci și la compoziția acestora.

De aceea, din punct de vedere dietetic, se recomandă ca doar 7-10% din cantitatea zilnică de grăsimi să conțină acizi grași saturați de tip acid palmitic și stearic, 7-10% de PUFA (de tip acid linoleic și α-linolenic), iar restul să fie de tip acid oleic (simplu nesaturat). În ceea ce privește cantitatea, recomandările nutriționiștilor specifică faptul că din totalul caloriilor pe care le ingerăm zilnic, grăsimile să nu reprezinte mai mult de 30% (dar nu mai mult de 75 g/zi).

Acizii grași saturați duc la creșterea nivelului LDL, în timp ce acizii simplu nesaturați, precum acidul oleic sau erucic scad atât colesterolul total, cât și LDL-colesterolul (dar nu și HDL-colesterolul), coeficientul LDL/HDL îmbunătățindu-se.

Acizii grași polinesaturați scad activ nivelul LDL-colesterolului, ceea ce este de dorit, dar nu și pe cel al HDL-colesterolului. Pe de altă parte, acizii ω-3, existenți în uleiul de cânepă, de in și în semințele de urzicuță (*Perilla frutescens*) scad nivelul seric de trigliceride.

De aici rezultă două reguli:

- pentru o viață sănătoasă trebuie redus consumul de lipide în general;
- lipidele saturate să fie înlocuite pe cât posibil cu uleiuri bogate în acid oleic.

Din acest motiv, în cadrul unei diete echilibrate se recomandă consumul uleiurilor de *Borago*, in, cânepă, luminița nopții și *Perilla*. De asemenea, avem nevoie de un aport zilnic de EPA și DHA pe care le găsim în suplimentele cu ulei de pește oceanic sau extras din fitoplancton.

Importanța EPA și DHA a fost fundamentată în anii 1980, când s-a constatat că eschimoșii care trăiau în Groenlanda sufereau mult mai rar de infarct miocardic, în timp ce aceia dintre ei care trăiau în Danemarca prezentau aceeași rată de incidență ca europenii. S-a dovedit apoi că acizii ω-3 din uleiul de pește oceanic (a nu se confunda cu untura de pește) determină la ingerare constantă o scădere a concentrației lipidelor serice, dar și a agregării trombocitare, influențând favorabil regresia aterosclerozei.

La om, transformarea acizilor grași de tipul acidului linoleic (ω-6) în eicosanoide ale seriilor 1 și 2 decurge sub acțiunea acelorași enzime care determină metabolizarea acidului α-linolenic (ω-3) la eicosanoidele seriei 3 (figura 24), când acidul funcționează ca substrat concurent.

Uleiul de pește/alge nu poate fi înlocuit cu uleiul de in.

Ca surse alimentare trebuie luate în considerație și semințele de in, soia, nuci pentru ω-3, de floarea-soarelui, porumb, germeni de grâu, sâmburi de struguri, rapiță, arahide, măsline, cânepă sau soia pentru ω-6, în timp ce semințele de avocado, măsline, arahide, nuci, fistic, alune vin cu acizi grași ω-9.

Uleiurile grase intervin în buna funcționare a organismului:

- îmbunătățesc procesele cognitive;
- asigură elasticitatea pielii;
- scad riscul apariției bolilor cardiovasculare;

- sunt hipocolesterolemiante;
- sunt antiinflamatoare;
- previn apariția unor forme de cancer.

Uleiurile fixe și grăsimile se utilizează în terapeutică pentru:
- realizarea unor dispersii de tip U/A;
- obținerea de soluții injectabile;
- prepararea unor colire;
- realizarea, la aplicare topică, a unei regresări a pielii;
- reglarea evacuării bolului intestinal, prin acțiunea laxativă blândă.

Realizarea dispersiilor de tip U/A dă naștere unor emulsii, în care faza dispersă e constituită din ulei. Dacă picăturile de ulei au mărimi de ≥ 100 nm, vorbim de nanoemulsii. Substanțele medicamentoase lipofile pot fi transportate cu ajutorul picăturilor lipidice dispersate, iar după injectare pot elibera compușii bioactivi în țesuturi, în timp ce emulsiile fără substanță activă servesc alimentării parenterale.

Obținerea de soluții injectabile cu substanțe medicamentoase lipofile necesită uleiuri grase care pot fi injectate (niciodată intravenos sau în lichidul cefalorahidian, din cauza riscului de embolie) după o sterilizare în curent de aer fierbinte. Pentru a fi stabil în cazul sterilizării, uleiul trebuie să aibă un indice de aciditate sub 0,3 și unul de peroxid de max. 5. Singurele uleiuri care corespund acestei cerințe sunt *Arachidis oleum* și *Olivae oleum.*

Prepararea unor colire se poate face cu ajutorul uleiurilor sterilizate de arahide sau ricin care corespund IA și IPerox. Colirele uleioase sunt mai dense decât cele apoase, vâscozitatea mai mare asigurându-le remanența pe mucoasa oculară și oferind posibilitatea unei acțiuni prelungite. Nu necesită conservanți, nu sunt medii de dezvoltare propice pentru microorganisme, nu trebuie izotonizate, dar, din păcate, pacientul nu poate trece ușor peste faptul că, odată aplicat, i se tulbură vederea din pricina filmului format de vehicul.

Proprietățile de regresant ale unor forme farmaceutice de uz extern cu uleiuri grase se constată mai ales sub formă emulsionată pentru uleiurile vegetale. Efectul este ușor de perceput de pacienții cu piele uscată, rugoasă, care se descuamează sau la care, prin manipularea unor solvenți sau detergenți, pielea a fost degresată. Nu toate uleiurile pătrund însă la fel de bine în spațiile intercelulare ale stratului cornos; cel mai bine pătrunde uleiul de ricin, urmat de uleiurile de susan și de migdale, uleiul de avocado are capacitate medie de pătrundere, în timp ce uleiurile de măsline și de arahide nu se pretează pentru un astfel de scop.

Efectul de regresare este dorit și la uleiurile de baie formate din ulei din germeni de grâu, de arahide sau de ricin, la care se adaugă 10-20% emulgatori.

Uleiul de măsline se folosește local pentru îndepărtarea crustelor, dar și pentru curățarea unor resturi (chiar grase) de pe piele.

Acțiunea blând laxativă ajunge la exprimare la administrarea internă a 30-60 g ulei de măsline, arahide sau in. Nesaponificate, ajută la deplasarea bolului fecal, iar după hidroliză, când iau naștere în lumenul intestinal mari cantități de acizi grași, acționează local iritativ (blând) asupra mucoasei.

Lipidele la care, ca urmare a hidrolizei, se pun în libertate hidroxiacizi grași (acid ricinoleic) acționează în plus ca absorbtive și hidratagoge; este cazul uleiurilor extrase din semințele de *Ricinus communis* L. (*Euphorbiaceae*), *Vitis vinifera* L. (*Vitaceae*) și *Cephalocroton cordofanus* Muell. Arg. (*Euphorbiaceae*).

Uleiurile grase pot intra și în compoziția unor supozitoare cărora (introduse rectal) le revine rolul de înmuiere a bolului fecal, în cazul dischezie.

3.2.7. Uleiuri și grăsimi vegetale

Uleiuri ce conțin în compoziția lor acid caprilic (8:0) și caprinic (10:0)

În natură nu se găsesc plante al căror ulei fix să fie constituit preponderent din gliceride ale acizilor caprilic și caprinic; singurele uleiuri care conțin cei doi compuși în spectrul acizilor care esterifică glicerolul sunt uleiul de cocos (cu un conținut de 6-8%) și uleiul de palmier (4-6%). Cele două uleiuri se folosesc însă după saponificare, îmbogățire în acizi grași cu catena medie (acid caprilic și caprinic) și reesterificare cu glicerol sub denumirea de *MCT* (*Triglycerida saturate media, Ph. Eur.*). Este vorba de un produs semisintetic din care, după hidroliza alcalină, s-au îndepărtat prin fracționare acizii lauric și miristic, când în urmă rămâne o fracțiune de acizi grași cu șase până la zece atomi de carbon; după reesterificare cu glicerină rezultă MCT, care, conform *Ph. Eur.*, trebuie să conțină 50-80% acid caprilic și 20-50% acid caprinic.

Produsul este un lichid incolor până la galben slab, inodor, insipid, miscibil cu alcoolul și uleiurile grase, insolubil în apă, care suportă sterilizarea la temperatură de până la 150 °C, timp de o oră. MCT se folosește ca suport energetic în alimentația parenterală a pacienților grav bolnavi sau în dietetică, în afecțiuni însoțite de absorbția defectuoasă a grăsimilor (steatoree, enterite, după rezecția intestinului subțire), în locul grăsimilor obișnuite.

MCT este hidrolizată mai ușor în intestine decât trigliceridele cu 18C și poate fi resorbită intestinal chiar și în lipsa bilei și a sucului pancreatic.

Pe de altă parte, după resorbție nu poate fi depozitată în organismul uman nici sub forma trigliceridelor, nici sub cea a fosfatidelor.

Ca *efecte adverse* apar rareori dureri intestinale sau diaree.

O *contraindicație* o reprezintă pacienții cu insuficiență hepatică, la care poate apărea o hiperlipidemie, care în caz extrem poate ajunge la comă hepatică.

MCT se mai folosește în tehnologia farmaceutică pentru solubilizarea sau suspendarea unor substanțe în medicamente de uz oral care sunt instabile în soluție apoasă.

Lipide bogate în acid palmitic și stearic

Din această categorie fac parte untul de cacao (*Cacao oleum* sau *Cacao butyrum*) și înlocuitorii săi: așa-numita „grăsime de Borneo" și „untul de Shea".

Cacao oleum este fracțiunea lipidică separată prin presare din cotiledoanele semințelor de *Theobroma cacao* L. (familia *Sterculiaceae*), filtrată și centrifugată; are culoare gălbuie și miros slab de cacao. La temperatura camerei are consistența solidă

Lipidele la care, ca urmare a hidrolizei, se pun în libertate hidroxiacizi grași (acid ricinoleic) acționează în plus ca absorbtive și hidratagoge; este cazul uleiurilor extrase din semințele de *Ricinus communis* L. (*Euphorbiaceae*), *Vitis vinifera* L. (*Vitaceae*) și *Cephalocroton cordofanus* Muell. Arg. (*Euphorbiaceae*).

Uleiurile grase pot intra și în compoziția unor supozitoare cărora (introduse rectal) le revine rolul de înmuiere a bolului fecal, în cazul dischezieі.

3.2.7. Uleiuri și grăsimi vegetale

Uleiuri ce conțin în compoziția lor acid caprilic (8:0) și caprinic (10:0)

În natură nu se găsesc plante al căror ulei fix să fie constituit preponderent din gliceride ale acizilor caprilic și caprinic; singurele uleiuri care conțin cei doi compuși în spectrul acizilor care esterifică glicerolul sunt uleiul de cocos (cu un conținut de 6-8%) și uleiul de palmier (4-6%). Cele două uleiuri se folosesc însă după saponificare, îmbogățire în acizi grași cu catena medie (acid caprilic și caprinic) și reesterificare cu glicerol sub denumirea de *MCT* (*Triglycerida saturate media*, *Ph. Eur.*). Este vorba de un produs semisintetic din care, după hidroliza alcalină, s-au îndepărtat prin fracționare acizii lauric și miristic, când în urmă rămâne o fracțiune de acizi grași cu șase până la zece atomi de carbon; după reesterificare cu glicerină rezultă MCT, care, conform *Ph. Eur.*, trebuie să conțină 50-80% acid caprilic și 20-50% acid caprinic.

Produsul este un lichid incolor până la galben slab, inodor, insipid, miscibil cu alcoolul și uleiurile grase, insolubil în apă, care suportă sterilizarea la temperatură de până la 150 °C, timp de o oră. MCT se folosește ca suport energetic în alimentația parenterală a pacienților grav bolnavi sau în dietetică, în afecțiuni însoțite de absorbția defectuoasă a grăsimilor (steatoree, enterite, după rezecția intestinului subțire), în locul grăsimilor obișnuite.

MCT este hidrolizată mai ușor în intestine decât trigliceridele cu 18C și poate fi resorbită intestinal chiar și în lipsa bilei și a sucului pancreatic.

Pe de altă parte, după resorbție nu poate fi depozitată în organismul uman nici sub forma trigliceridelor, nici sub cea a fosfatidelor.

Ca *efecte adverse* apar rareori dureri intestinale sau diaree.

O *contraindicație* o reprezintă pacienții cu insuficiență hepatică, la care poate apărea o hiperlipidemie, care în caz extrem poate ajunge la comă hepatică.

MCT se mai folosește în tehnologia farmaceutică pentru solubilizarea sau suspendarea unor substanțe în medicamente de uz oral care sunt instabile în soluție apoasă.

Lipide bogate în acid palmitic și stearic

Din această categorie fac parte untul de cacao (*Cacao oleum* sau *Cacao butyrum*) și înlocuitorii săi: așa-numita „grăsime de Borneo" și „untul de Shea".

Cacao oleum este fracțiunea lipidică separată prin presare din cotiledoanele semințelor de *Theobroma cacao* L. (familia *Sterculiaceae*), filtrată și centrifugată; are culoare gălbuie și miros slab de cacao. La temperatura camerei are consistența solidă

(astfel încât denumirea de *Butyrum* n-o descrie corect). Untul de cacao cristalizează polimorf, având șase forme cristaline cu puncte de topire aflate între 17,3 și 36,3 °C. Farmacopeele admit de regulă temperaturi de înmuiere/topire de 31-35 °C, pentru a condiționa astfel existența formei celei mai stabile.

Rezistența mare a stabilității față de autooxidare și contaminare microbiană derivă din *compoziția chimică*, untul fiind constituit din triacilgliceride cu proporție mare în acid palmitic (25%) și stearic (37%); restul este constituit din acid oleic. Acestuia din urmă i se datorează faptul că, după răzuire, untul de cacao se degradează rapid, prin râncezire.

Fructele arborelui de cacao conțin în mezocarp numeroase semințe care se extrag după o ușoară fermentare în gropi speciale sau instalații la 35-40 °C, când și ultimele fragmente de pulpă se desprind. Prin acest proces, semințele capătă un miros fin, gust plăcut și culoare cafeniu-violetă. După uscare lentă, semințele se torefiază, când tegumentul poate fi îndepărtat ușor, rămânând cotiledoanele; după îndepărtarea rădăcinuței embrionului (care pulverizată scârțâie ca nisipul între dinți), acestea se pulverizează fin. Datorită lipidelor și a căldurii degajate la pulverizare se formează o pastă fină numită *Massa cacaotina*, care conține 1-2% teobromină și 0,2-0,3% cafeină, dar și 50% *Cacao oleum*. Prin adăugare de zahăr și arome rezultă ciocolata. Prin presarea acestei mase în prese hidraulice rezultă uleiul de cacao, iar turtele de la presare se pulverizează, când se obține cacao.

Untul de cacao reprezintă un excipient important pentru obținerea de supozitoare și ovule, dar în ultimele decenii a fost tot mai mult înlocuit în tehnologia farmaceutică de substanțe semisintetice.

Untul de cacao se folosește astăzi în cosmetică, dar mai ales în industria alimentară, pentru obținerea sortimentelor de ciocolată.

Grăsimea de Borneo, denumită în comerțul internațional și *unt de Illipé* sau *grăsime de Tengkawang*, este un înlocuitor al untului de cacao obținut din semințele de *Shorea stenoptera* Burck. (familia *Dipterocarpaceae*) și alte specii de *Shorea*.

Specii lemnoase, arborii de *Shorea* fac fructe cu o singură sămânță, din care, prin presare, se obține fracțiunea lipidică ale cărei trigliceride sunt formate în proporție de 16-18% din acid palmitic, 39-44% din acid stearic și 37-38% din acid oleic.

O compoziție asemănătoare o are *untul de Shea*, extras din semințele speciei *Vitellaria paradoxa* Gaertn. (sin. *Butyrospermum parkii* Kotschi/familia *Sapotaceae*).

Fructul este o drupă galben-verzuie de 3-5 cm; în pulpă se găsește de regulă o singură sămânță, brună. După fermentarea fructelor timp de mai multe luni, semințele de pe care s-a îndepărtat pulpa se torefiază, se răcesc și se presează. Fracțiunea uleioasă rezultată are un gust intens și aromat, folosindu-se în industria alimentară. În scopul utilizării în industria farmaceutică și cosmetică, untul nu trebuie să fie aromat, ceea ce înseamnă că fermentarea durează mai puțin.

Untul de Shea este constituit din trigliceride având acidul oleic drept componentă principală (50%), acid stearic (38%) și palmitic (7%), alături de aproximativ 11% insaponifiabil constituit din triterpene, kariten, steroli, fenoli. Se folosește în dermatologie (neurodermite, psoriazis).

Uleiuri vegetale bogate în acid oleic 18:1 (9)

Dintre acestea, mai importante sunt: *Avocado oleum*, *Arachidis oleum*, *Amygdalae oleum*, *Olivae oleum* și *Brassicae oleum*.

Acidul oleic este însoțit în trigliceridele constituente ale acestor uleiuri, de cele ale acidului palmitic și linoleic. Conținutul în acești acizi este redat în tabelul 7.

Tabelul 7. Uleiuri vegetale bogate în acid oleic

Oleum	ACIZI GRAȘI%			UTILIZARE
	16:0	18:1(9)	18:2(9,12)	
Avocado	10-26	44-76	8-25	cosmetică
Arachidis	6-12	42-65	13-34	cosmetică
Amygdalae	3-5	67-86	7-25	mediu de dispersie
Olivae	8-20	65-85	4-20	alimentație liniment vehicul
Brassicae	3-6	52-66	17-25	alimentație adjuvant în ALD

16:0 = acid palmitic; 18:1(9) = acid oleic; 18:2(9,12) = acid linoleic

Dintre acestea, uleiul de avocado este oferit în două calități, și anume:

- *Avocado oleum virginale*;
- *Avocado oleum raffinatum*.

Se obțin prin presarea la rece a fructelor de *Persea americana* Mill., familia *Lauraceae*, uleiul fiind localizat în mezocarp și reprezentând aproximativ 30% din greutatea acestuia. Uleiul rafinat rezultă prin rafinarea primului, la care se adaugă, eventual, antioxidant; este folosit în cosmetică.

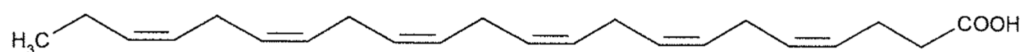
Arachidis oleum raffinatum se obține din semințele decorticate ale speciei *Arachis hypogea* L. (familia *Fabaceae*), care conțin 42-50% ulei gras. Astăzi se obține și prin extracție cu hexan, când după rafinare are aceleași caracteristici ca ale uleiului de primă presă. Caracteristică este prezența în acest ulei a acidului arahidonic 20:0, gadolenic (sau eicosenic) 20:1(9), behenic 22:0 și lignoceric 24:0.

Amygdalae oleum se obține din semințele decorticate ale speciei *Prunus dulcis* (Mill.), (D.A.) Webb din familia *Rosaceae*, și care are două varietăți (ambele oficinale):

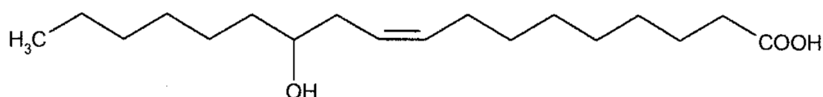
- var. *dulcis*;
- var. *amara* (DC.) Buchheim; analitic diferă doar prin prezența amigdalinei (substanță amară).

Conține α-tocoferol și se folosește ca mediu de dispersie pentru obținerea soluțiilor injectabile din substanțe lipofile.

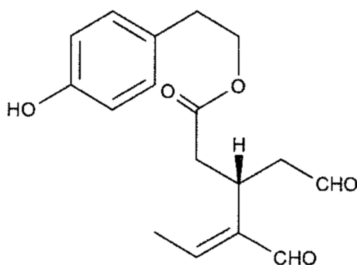
Uleiul de măsline, *Olivae oleum virginale* și, respectiv, *Olivae oleum raffinatum* se obțin prin presarea la rece a mezocarpului fructului care conține aproximativ 70% fracțiune lipidică. Dacă culoarea uleiului este verde, aceasta se datorează clorofilei, dacă este galben-aurie, carotenoidelor; un ulei de calitate produce după degustare o senzație iritativă (usturime) pe faringe, din cauza prezenței oleocantalului, o secoiridoidă (figura 23).



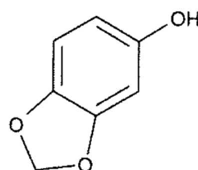
acid docosahexaenoic (DHA)



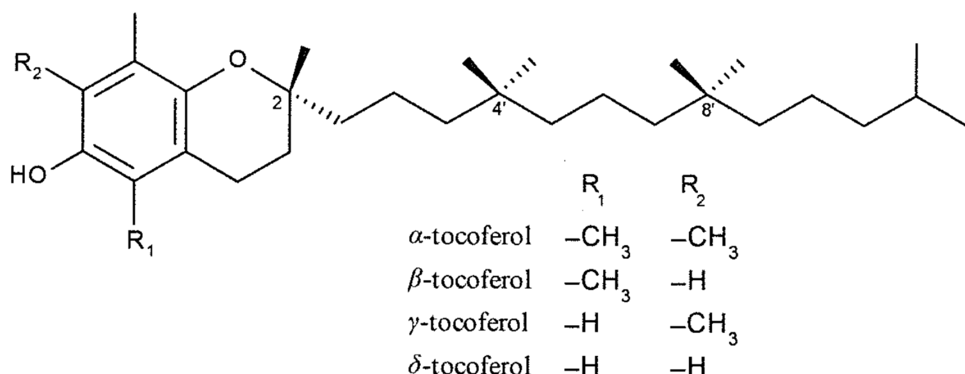
acid ricinoleic



oleocantal



sesamol



	R_1	R_2
α-tocoferol	$-CH_3$	$-CH_3$
β-tocoferol	$-CH_3$	$-H$
γ-tocoferol	$-H$	$-CH_3$
δ-tocoferol	$-H$	$-H$

Figura 23. Componente bioactive din unele uleiuri vegetale

Uleiul de rapiță se obține din semințele a două *Brassicaceae*, compoziția chimică fiind aproape identică; speciile sunt *Brassica napus* L. var. *napus* și *Brassica rapa* L. var. *sylvestris* (Lam.) Briggs ssp. *oleifera* DC.

Uleiul brut, de culoare brună, obținut la prelucrarea semințelor, are un miros înțepător datorită conținutului în alilsenevol. Prin inactivarea enzimei specifice (tioglucozidaza = mirozinaza) care hidrolizează glucosinolatul, alilsenevolul aproape că nu se mai formează, puținul care a luat naștere fiind îndepărtat la rafinare.

Uleiul de rapiță conține gliceride cu un conținut de până la 50% acid erucic 22:1(13), dar între timp, prin selecție, s-au obținut varietăți de rapiță („rapiță 00"), al căror conținut în acid erucic este sub 2%. Acestea se găsesc pe piață în ultimii ani și ca uleiuri de rapiță native, presate la rece, care se folosesc în alimentație. Uleiurile de rapiță cu conținut mare în acid erucic se folosesc în terapia adjuvantă a adrenoleucodistrofiei (ALD), boală genetică rară, în cadrul căreia degradarea (β-oxidarea) acizilor grași proprii organismului la nivelul peroxizomilor este împiedicată. Sub tratament cu

așa-numitul „ulei al lui Lorenzo" (ulei de rapiță bogat în acid erucic), la pacienții ALD se inhibă biosinteza acizilor grași proprii, cu catenă lungă, astfel încât nivelul seric al trigliceridelor derivate scade, fără însă să se oprească progresia bolii.

Un ulei cu compoziție deosebită este *Ricini oleum virginale*, ulei fix obținut prin presarea la rece a semințelor de *Ricinus communis* L. (familia *Euphorbiaceae*), din care lipsește ricina, o lectină care rămâne astfel în turtele de presare și care este toxică. Semințele conțin până la 60% ulei gras. Uleiul are un miros slab, dar caracteristic, iar gustul, inițial gras, devine apoi iritant.

Gliceridele uleiului de ricin sunt reprezentate în proporție de 77-80% din triricinoleină, restul fiind gliceride mixte ale acidului ricinoleic, oleic, linoleic, stearic și dihidroxistearic.

La administrare orală (30 g) determină o golire a vezicii biliare și, în consecință, activarea peristaltismului intestinului subțire. Efectul propriu-zis este dat de acidul ricinoleic, care rezultă din hidroliza enzimatică sub acțiunea lipazelor pancreatice din triacilgliceride. Acidul ricinoleic dezvoltă acțiune antiabsorbtivă și hidratagogă, iar în planul biologiei moleculare mecanismul de acțiune se bazează pe stimularea receptorului prostaglandinic EP_3.

Se folosește intern, ca laxativ (nu la gravide, în lună avansată de sarcină; pot apărea tulburări dispeptice); în dermatologie, ca emolient; în tonice pentru creșterea părului și a genelor; în industria tehnică.

Uleiuri bogate în gliceride ale acidului linoleic (AL)

Uleiurile grase care aparțin acestei grupe conțin cantități mari de triacilgliceride ale acidului linoleic (tabelul 8), la care se adaugă gliceride ale acidului oleic și palmitic. Datorită acizilor multiplu nesaturați, instabili în prezența aerului din atmosferă, care determină polimerizări, la aplicarea în strat subțire, se întăresc ușor în timp, fiind considerate a fi „semisicative".

Tabelul 8. Uleiuri vegetale bogate în acid linoleic

ULEI	%			UTILIZARE
	16:0	18:1(9)	18:2(9,12)	
Cucurbitae oleum	6-13	25-35	40-56	adjuvant în HBP
Sesami oleum	8-10	35-46	40-48	cosmetică
Soiae oleum	8-12	8-25	49-57	extracția lecitinei
Helianthi oleum	5-8	14-34	55-73	bază de unguent

16:0 = acid palmitic; 18:1(9) = acid oleic; 18:2(9,12) = acid linoleic

Semințele diverselor varietăți de *Cucurbita* (dovleac) cultivate, aparținând familiei *Cucurbitaceae* conțin, pe lângă proteine, și 35% ulei gras.

În sud-estul Europei se cultivă *Cucurbita pepo* L. var. *oleifera* Pietsch pentru extracția uleiului, o varietate la care tegumentul seminal nu este îngroșat și lignificat.

Uleiul se presează la rece din semințele ușor torefiate, are o culoare închisă cu o ușoară fluorescență roșiatică și un gust care amintește de cel al nucilor.

Uleiul, ca și semințele, se administrează (cu eficiență moderată) în tratamentul hipertrofiei de prostată (HBP).

Uleiul de susan, *Sesami oleum raffinati*, se extrage prin presare sau extracție urmată de rafinare, din semințele de *Sesamum indicum* L. (familia *Pedaliaceae*), care conțin 45-65% fracțiune uleioasă, constituită în proporție de 40-50% din gliceride ale acidului linoleic. Deschis la culoare, se păstrează bine, conținând ca antioxidanți tocoferoli și sesamol (figura 23).

Soiae oleum raffinatum se obține din semințele de *Glycine max* (L.) Merr. și *Glycine hispida* (Moench) Maxim (familia *Fabaceae*), unde se găsește în proporție de 13-26%, alături de 40% proteine. Pe lângă gliceridele acizilor grași menționați în tabel, conține și 8% acid α-linolenic 18:3(9,12,15), un acid gras ω3. Se folosește la extracția lecitinei.

Helianthi annui oleum raffinatum se obține din semințele (achene) de *Helianthus annuus* L. (familia *Asteraceae*), prin presare sau extracție, urmată de rafinare. Conține aproximativ 0,3% steroli insaponifiabili, în principal β-sitosterol, dar și mici cantități de colesterol (un zoosterol). E folosit ca excipient gras.

CLA = acid linoleic conjugat

Reprezintă un amestec de acizi grași speciali, produși de microorganisme în stomacul rumegătoarelor, de unde a fost separat inițial.

Astăzi, ca sursă pentru CLA se folosește uleiul separat prin presarea la rece a achenelor speciei mediteraneene *Carthamus tinctorius* L. din familia *Asteraceae*, cunoscută la noi sub denumirea de șofrănaș. Specie puțin pretențioasă, se cultivă actualmente pe scară largă.

Uleiul sicativ este constituit în proporție de 70% din gliceride ale acidului linoleic și 10% din acid linoleic, la care se adaugă 10-12% CLA.

Uleiul comestibil se recomandă în dietetică, în *managementul greutății corporale* (echivalent 3-5 g CLA/zi) când:

- activează metabolismul grăsimilor (prin reducerea depozitării lor în adipocite și degradarea celor deja depuse, prin reducerea activității lipoproteinlipazei și stimularea CPT1 în mitocondrii);
- păstrează masa corporală neadipoasă;
- reduce nivelul seric de leptină.

Se mai recomandă în tratamentul adjuvant al:

- hiperlipidemiilor;
- în prevenția și tratamentul cancerelor de prostată și sân (există studii clinice).

Uleiuri vegetale bogate în acid linoleic și γ-linolenic (AGL)

Două uleiuri vegetale se utilizează în terapeutică datorită conținutului lor în gliceride ale acidului γ-linolenic (AGL), și anume: *Oentoherae oleum* și *Boragonis oleum*. Ambele se administrează intern în tratamentul eczemelor atopice (neurodermită).

Se crede actualmente că la baza atopiei s-ar afla lipsa, la nivel hepatic, a unei enzime, δ-6-desaturaza, care lipsește la aproximativ 10% din populație.

Echipamentul enzimatic al organismului uman normal permite acestuia transformarea acizilor esențiali ω6, linoleic și γ-linolenic (prin lungirea catenei și introducerea unor duble legături) în acid arahidonic 20:4 ω6 (figura 24) și integrarea acestuia în membranele celulare.

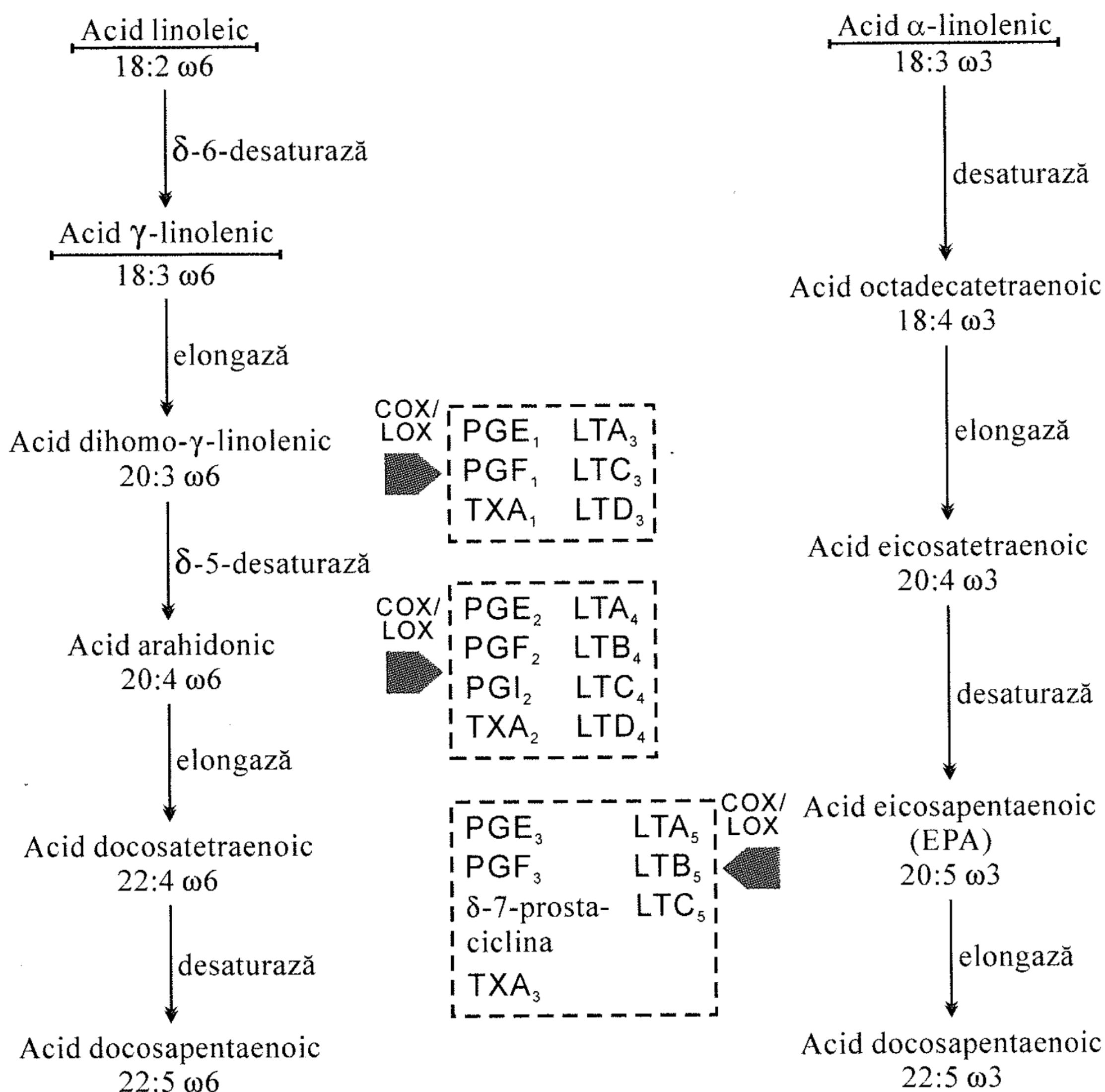


Figura 24. Biosinteza prostaglandinelor și a tromboxanilor în organismul uman, prin metabolizarea acizilor linoleic, γ-linolenic și α-linolenic

Din acidul dihomo-γ-linolenic se sintetizează eicosanoidele seriei I și II, în timp ce din acidul arahidonic (AA) iau naștere eicosanoidele de tip 2, iar din acidul α-linolenic se formează acid eicosapentaeonic și, în consecință, sub influența acelorași oxigenaze (COX și LOX), prostanoidele seriei III.

Eicosanoidele formează un grup de hormoni tisulari foarte eficienți, distingându-se prostaglandinele (PG) și tromboxanii (TX) ciclice și, respectiv, leucotrienele (LT) aciclice; aceștia modulează o multitudine de stimuli hormonali și de altă natură și joacă suplimentar un rol important într-o serie de patologii, printre care și reacțiile de hipersensibilizare și inflamatorii.

Astfel, în urma unor stimuli (endogeni sau exogeni), din membranele celulare AA este scindat și eliberat sub acțiunea enzimei fosfolipaza A_2, după care, ca urmare a intervenției oxigenazelor (ciclooxigenaze/lipoxigenaze), acidul este metabolizat la eicosanoidele

seriei II (PGE_2, TXA_2 şi LTA_4), proinflamatoare (figura 24). Metabolizarea AA la eicosanoidele de tip 2 este cunoscută şi sub denumirea de „cascada acidului arahidonic".

Eicosanoidele (PG, TX, LT) seriei aflate în exces sunt cele care generează inflamaţii, durere şi febră, iar în lipsa δ-6-desaturazei la nivel hepatic, care să metabolizeze acidul linoleic la acid dihomo-γ-linolenic (furnizor în „cascadă" de PGE_1 antiinflamator), echilibrul se strică şi apare inflamaţia, deoarece zilnic aducem în organism prin alimentaţie (cu produsele animale) până la 500 mg AA, din care organismul are nevoie de doar 0,5 mg.

La baza atopiei dermice se pare că stă imposibilitatea organismului de a forma (în lipsa δ-6-desaturazei) PGE_1.

Oenotherae oleum

Uleiul gras se extrage aproape în exclusivitate cu ajutorul solvenţilor organici (hexan, de preferat) din seminţele speciilor bianuale *Oenothera biennis* L. sau *Oenothera lamarckiana* L. din familia *Onagraceae*, luminiţa nopţii, originară din America de Nord, şi care a fost importată în Europa.

Uleiul are un gust şi miros asemănător seminţelor de mac, iar acizii graşi care esterifică glicerina sunt: 65-80% acid linoleic (sau linoleic = AL), 7-14% acid γ-linolenic (AGL), maximum 0,5% acid α-linolenic (AAL), 4-10% acid palmitic, 5-12% acid oleic şi 1-4% acid stearic. 1 g ulei de luminiţa nopţii conţine 80-116 mg AGL.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Principala acţiune terapeutică este cea antiinflamatoare.

În organismul uman, acidul (*cis*) linoleic este metabolizat în prezenţa δ-6-desaturazei la acid γ-linolenic care sub influenţa elongazei este convertit în acid dihomo-γ-linolenic. Pornind de la aceasta, apar două căi metabolice. În una din aceste căi, prin intermediul COX este generată seria de prostaglandine I. Pe cealaltă cale, în prezenţa enzimei δ-5-desaturaza este obţinut acidul arahidonic. Pornind de la acidul arahidonic, sunt generate prostaglandinele seriei II (prin intermediul COX) sau leucotriene (prin intermediul lipoxigenazei). Cele două serii de prostaglandine sunt însoţite de formarea tromboxanilor A. Numai configuraţia *cis* a acidului linoleic şi a metaboliţilor acestuia prezintă activitate biologică.

Uleiul se administrează intern, sub formă de capsule moi, standardizate la 40-80 mg AGL/capsulă, recomandându-se în tratamentul neurodermitei; studiile clinice au indicat că rezultatul depinde de doză şi de timpul de administrare (à la longue). Cum atopia are la bază imposibilitatea organismului de a sintetiza PGE_1 (din lipsa δ-6-desaturazei), în lipsa prostaglandinei (care stimulează diferenţierea şi maturarea limfocitelor T şi mai ales a celulelor T-supresoare), defectul enzimatic se reflectă în formarea unui număr redus, dar mai ales în perturbarea capacităţii funcţiei care revine celulelor T supresoare (care controlează limfocitele B), ceea ce are ca rezultat o supraproducţie de IgE, caracteristică persoanelor atopice.

Domenii de indicaţie

Principalul domeniu de indicaţie îl reprezintă

- eczema atopică şi
- sindromul premenstrual, asociate unui deficit de δ-6-desaturază.

În plus, ca adjuvant, se recomandă și în:

- mastalgie ciclică;
- menopauză;
- artrită reumatoidă;
- hipertensiune arterială;
- hipercolesterolemie;
- neuropatie diabetică.

Contraindicații și efecte adverse

După administrare orală poate induce tulburări gastrointestinale (greață, vomă, diaree, flatulență), iar foarte rar, după aplicare topică, s-au raportat dermatite de contact sau urticarie. Se recomandă prudență în sarcină, alăptare, copii mai mici de 12 ani (date clinice insuficiente).

Interacțiuni medicamentoase

Cu antiagregante plachetare, anticoagulante, heparine cu masă moleculară mică (crește timpul de sângerare), fenotiazine (crește riscul de apariție a convulsiilor, mai ales în schizofrenie și în epilepsie de lob temporal), anticonvulsivante (teoretic, scade eficacitatea acestora).

Dozaj

Intern, capsulele se folosesc:

- în eczema atopică 4-6 g/zi la adult sau 2-4 g la copii;
- 3-4 g/zi în sindromul premenstrual, între zilele 19 și 28 ale ciclului menstrual;
- 3-4 g/zi, în menopauză și mastalgie;
- 6 g/zi în artrita reumatoidă;
- 4-8 g/zi în neuropatia diabetică.

Toate dozele enumerate se repartizează în 2-3 administrări/zi.

În eczema atopică se pot aplica și forme farmaceutice de uz local.

Boragonis oleum

Uleiul gras se obține prin extracție din semințele (mici, sub 20 mg) plantei *Borago officinalis* L. din familia *Boraginaceae*, denumită popular limba-mielului.

Trigliceridele prezente în ulei derivă de la acizii grași: palmitic (10-11,3%), oleic (15-20%), linoleic (35-40%) și AGL (18-25%). *Uleiul de Borago* conține aproximativ de două ori mai mult AGL decât cel de luminița nopții, reprezentând o bună sursă alternativă pentru aceasta.

O serie de cercetări atrag atenția asupra faptului că alcaloizii pirolizidinici din materia primă vegetală (forme hepatotoxice – amabilina, supinina, intermedina, licopsamina și derivații acetilați ai intermedinei și licopsaminei, precum și formele netoxice – tesinina), se pot regăsi în ulei, dar concentrația acestora este foarte mică (sub 20 ppm în uleiul brut, iar prin rafinare, conținutul de alcaloizi scade cu o rată de 30.000).

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

În cea mai mare parte, acțiunea farmacologică se datorește acidului γ-linolenic, un acid din seria acizilor ω6, cu efecte:

- antiinflamatoare;
- antihipertensive;
- imunostimulatoare;
- pro-agregant plachetară;
- reglatoare a transportului de apă și lipide la nivel dermic.

Acțiunea antiinflamatoare la nivel dermic se explică prin implicarea acizilor grași nesaturați (în special a acidului γ-linolenic) în producția de factori proinflamatori. Acești acizi, prin intermediul acidului dihomo-γ-linolenic, cresc secreția de 15-lipoxigenază la nivel dermic (inhibând formarea de leucotriene) și inhibă secreția de prostaglandină E1 (figura 24).

Efectul antihipertensiv este tot consecința unor modificări în metabolizarea acidului γ-linolenic la dihomo-γ-linolenic și acid arachidonic, cu scăderea presiunii sanguine, fără a influența sistemul renină-angiotensină și transportul membranar al calciului.

Acțiunea imunostimulatoare este consecința acumulării de acid dihomo-γ-linolenic în neutrofile.

Acțiunea pro-agregant plachetară se datorește creșterii raportului acid dihomo-γ-linolenic/acid arahidonic la nivelul fosfolipidelor din trombocite, fără ca acest efect să fie însoțit de creșterea semnificativă de tromboxan A2, prostaglandine E1 și E2.

Domenii de indicație

Preparatele pe bază de *Boragonis oleum* sunt recomandate:

- în tratamentul dermatitelor atopice și al artritei reumatoide;
- în sindromul premenstrual și tulburările asociate menopauzei.

Contraindicații și efecte adverse

Pe baza unor studii clinice (limitate) se recomandă evitarea administrării de ulei de *Borago* la pacienții cu schizofrenie sau epilepsie, din același motiv ca în cazul uleiului de luminița nopții.

Interacțiuni medicamentoase

Asocierea cu anticoagulantele și antiagregantele plachetare poate crește riscul de hemoragie.

Dozaj

Uleiul de *Borago* se administrează atât intern, sub forma capsulelor moi, cât și extern, sub formă de creme sau emulsii.

Intern, se prescrie în tratamentul:

- dermatozelor atopice 2-3 g/zi, deseori în asociere cu vitamina E;
- artritei reumatoide 6-7 g/zi, echivalent la aproximativ 1,4 g AGL;
- pentru menținerea balanței hormonale în sindromul premenstrual și în menopauză 0,5-2 g/zi, dar există și preparate topice, care se aplică local, de două ori pe zi, în neurodermită.

Se găsește mai ales sub formă de suplimente alimentare sau ca aliment dietetic.

Uleiuri vegetale bogate în acid α-linolenic

Din acest grup fac parte uleiul de cânepă, de in și de *Perilla*.

Uleiul de in se obține prin presare din semințele mărunțite grosier de *Linum usitatissimum* L. (familia *Linaceae*), unde se găsește în proporție de 20-30%. Substanțele mucilaginoase care rămân în uleiul brut se îndepărtează prin filtrare prin argile adsorbante. Trigliceridele conțin aproximativ 5-6% acid palmitic, 4% acid stearic, 22-24% acid oleic, 17-18% acid linoleic și aproximativ 53% acid α-linolenic 18:3(9,12,15) ω3. Datorită conținutului ridicat în acid α-linolenic (AAL), uleiul de in este considerat unul dietetic. AAL este un acid gras esențial, care se încorporează complet în biomembrane, dar este transformat doar parțial în EPA.

În farmacie se folosește la prepararea linimentelor, dar și pentru obținerea așa-numitelor vitamine F, de fapt, esterii etilici ai acidului linoleic și ai AAL.

Perillae oleum, achiziție recentă în cadrul farmacognoziei, se obține din semințele foarte mici ale unei *Lamiaceae*, *Perilla frutescens* (L.) Bretton, urzicuță. Acestea conțin un ulei gras (40%) foarte asemănător uleiului de in și care este constituit, în ceea ce privește acizii grași care intră în compoziția trigliceridelor, din AAL 52-65%, acid linoleic 13-20% și acid oleic 4-16%. Deocamdată acest ulei se folosește mai ales în scopul obținerii unor preparate topice. *Perilla* se obține ușor în cultură.

Uleiuri care conțin LCPUFA (*long chain polyunsaturated fatty acids*) – acizi grași polinesaturați cu catenă lungă, ω3

Mai cunoscute sunt uleiurile extrase din pești oceanici, care pot conține până la 25% LCPUFA.

Spre deosebire de uleiurile vegetale bogate în AAL 18:3, aceste fracțiuni lipidice conțin cantități mari de EPA 20:5 și DHA 22:6.

În ultimii ani, uleiul din pești oceanici (somon, macrou) s-a înlocuit în bună parte cu uleiul din alge, așa-numitul fitoplancton sau krill; fracțiunea grasă separată din algele heterotrofe *Cryptecodinium* ssp. și *Schizochytrium* ssp. este constituită din trigliceride care conțin până la 15-18% EPA (acid eicosapentaenic). De asemenea, în același scop, astăzi se cultivă alge fototrope din subspeciile *Mannochloropsis* al cărei conținut este de 20-30% EPA din totalul acizilor grași. Cu cât iluminarea e mai puternică și durează mai mult în timp, cu atât conținutul uleiului în EPA este mai mare.

Uleiurile din alge reprezintă astăzi o alternativă la uleiul de pește oceanic ω3 și se folosesc în diete și suplimente alimentare, sub forma capsulelor moi.

Lecitine din soia

Lecithinum vegetabile este denumirea generică pentru amestecurile de glicerofosfatide obținute prin prelucrarea uleiului de soia extras prin presarea semințelor de *Glycine max* (L.) Merr. (sin. *Soja hispida* Moench.) din familia *Fabaceae*, soia.

Lecitina se obține în cursul rafinării uleiului de soia, când acesta se tratează cu apă (2-5%), când fosfolipidele se plasează la suprafața zonei de contact dintre ulei și apă și pot fi separate prin centrifugare. Lecitina brută se obține după evaporarea apei, sub forma unui produs lichid, uleios. Din acest produs brut se extrag prin tratare cu acetonă

restul trigliceridelor, când rezultă lecitina inițial de culoare albă, dar care în contact cu aerul se brunifică, devenind o masă ceroasă, higroscopică.

Lecitinele sunt amestecuri complexe de glicerofosfolipide (incluzând fosfatidilcolină, fosfatidiletanolamină, fosfatidilinozitol, fosfatidilserină și acizi fosfatidici).

Pentru industria farmaceutică se comercializează, de regulă, două lecitine, una dintre ele cu 50% și cea de a doua cu 70% glicerofosfatide. Restul (de 50% și, respectiv, 30%) se repartizează pe ulei gras și fitosteroli. Acizii grași din lecitine reprezintă 62-66% acid linoleic, 16-20% acid palmitic și stearic, 2-8% acid oleic și 6-8% acid linolenic.

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Fosfolipidele sunt componente ale membranei celulare, modulând transportul la acest nivel. În organism ele intră în structura unor lipoproteine, cu rol important în metabolism (intervin în transportul lipidelor în sânge și țesuturi).

Se consideră că o suplimentare a dietei cu lecitină poate îmbunătăți memoria și are efecte:

- hipocolesterolemiante;
- antioxidante;
- hepatoprotectoare, dar până în prezent nu există studii preclinice și clinice care să susțină aceste efecte terapeutice.

Mecanismele de acțiune nu sunt în totalitate elucidate. Ca mecanisme de acțiune la nivel hepatic au fost sugerate:

- accelerarea regenerării și stabilizării membranei;
- inhibarea peroxidării lipidelor;
- inhibarea sintezei de colagen.

Domenii de indicație

Datorită structurii amfifile a fosfatidilcolinei, lecitina este utilizată:

- ca emulgator și antioxidant în tehnica farmaceutică (în preparate orale și parenterale);
- ca aditiv alimentar, cunoscută sub codul E 322 și este folosită la fabricarea margarinei, a brânzeturilor, ciocolatei etc.;
- în compoziția unor preparate cosmetice.

În terapeutică, preparatele pe bază de fosfolipide din soia (cunoscute și ca fosfolipide esențiale) se utilizează:

- în tratamentul afecțiunilor hepatice, pentru reducerea stării de inapetență și a senzației de presiune în hipocondrul drept;
- în caz de hepatite și intoxicații chimice, nutriționale și medicamentoase.

S-a demonstrat că o suplimentare a dietei cu lecitină a avut efecte benefice în:

- tulburările cognitive minore (tulburări minore de memorie și oboseală, fără a avea efect în demența din boala Alzheimer și Parkinson);
- hipercolesterolemii și afecțiuni asociate acestora (ateroscleroză etc.).

Contraindicații și efecte adverse

La administrarea preparatelor pe bază de lecitină pot apărea reacții alergice (angioedeme, prurit, eczeme, dermatite) și digestive (disconfort gastric, diaree).

Pe baza unor studii clinice (limitate) se recomandă evitarea administrării pe cale orală a preparatelor cu lecitină din soia la persoanele alergice la soia și alte produse provenind de la plante din familia *Fabaceae*, precum și la polen de mesteacăn.

Nu există studii clinice care să dovedească siguranța administrării de lecitină din soia la copii cu vârstă mai mică de 12 ani.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se cunosc interacțiuni cu relevanță clinică.

Dozaj

Pe cale *orală*, doza recomandată pentru preparatele conținând lecitină din soia este de 750-2.700 mg/zi, în funcție de vârstă, repartizată în 2-3 prize.

În tehnologia farmaceutică industrială lecitinele se folosesc și pentru obținerea lipozomilor.

Bibliografie

Al-Khamees, W.A., Schwartz, M.D., Alrashdi, S., Algren, A.D., Morgan, B.W., 2011, „Status Epilepticus Associated with Borage Oil Ingestion", *Journal of Medical Toxicology*, 7 (2), pp. 154-157.

Engle, M.M., 1993, „Comparative study of diets enriched with evening primrose, black currant, borage or fungal oils on blood pressure and pressor responses in spontaneously hypertensive rats", *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 49 (4), pp. 809-814.

Ferrari, G., Mura, M., Eng, P.A., 2008, „Neurodermitis – der Einfluss der Ernährung", *Schweiz Zeitschr. Ernährungsmed*, 3, pp. 13-17.

Fiume, Z., 2001, „Final report on the safety assessment of lecithin and hydrogenated lecithin", *International Journal of Toxicology*, 20 (1), pp. 21-45.

Ganuza, E., Anderson, A.J., Ratledge, C., 2008, „High-cell-density cultivation of Schizochytrium sp. in an ammonium/ph-auxostat fed-bach system", *Biotechnology Letters*, 30, pp. 1559-1564.

Green, K.N., Martinez-Coria, H., Khashwji, H., Hall, E.B., Yurko-Mauro, K.A., Ellis, L., LaFerla, F.M., 2007, „Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels", *Journal of Neuroscience*, 27 (16), pp. 4385-4395.

HA, Y.L., Grimm, N.K., Pariza, M.W., 1987, „Anticarcinogens from fried ground beef: Heat-altered derivatives of linoleic acid", *Carcinogenesis*, 12 (8), pp. 1881-1887.

Higgins, J.P., Flicker, L., 2003, „Lecithin for dementia and cognitive impairment", *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD001015.

Lloyd Horrocks, A., Young Yeo, K., 1999, „Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA)", *Pharmacological Research*, 3 (40), pp. 211-225.

Melnik, B.C., 1990, „Eine Chance zur Prävention atopischer Erkrankungen", *Monatsschr. Kinderheilkd*, 138, pp. 162-166.

4.1.2. Acizi fenilacrilici și depside

4.1.2.1. Derivați ai unor acizi fenilacrilici și/ sau depside: generalități

Introducere

Acizii fenolici sunt metaboliți ai organismului vegetal, care joacă roluri importante precum cel de componentă structurală a peretelui celular, de molecule de semnalizare în apărare și de selecție a populațiilor de bacterii benefice pentru dezvoltarea plantei, dar și în nutriție sau germinare în condiții de stres abiotic.

Din punct de vedere structural, acizii polifenolici se caracterizează prin prezența în moleculă a unuia sau a mai multor inele aromatice pe care sunt grefate cel puțin o grupare carboxil și una sau mai multe grupări hidroxil fenolice.

În această categorie se încadrează derivați ai acidului cinamic, care se găsesc frecvent sub formă de esteri, glicozide sau acilglicozide.

Se găsesc răspândiți în numeroase plante, mai ales în familiile *Asteraceae*, *Boraginaceae*, *Lamiaceae*, *Oleaceae*, *Plantaginaceae*, *Violaceae*, *Scrophulariaceae* etc.

Biogeneză

Biosinteza acizilor fenilacrilici se realizează *via* căii acidului șikimic, pornind de la fenilalanină sau tirozină, care prin dezaminare dau naștere acidului cinamic și, respectiv, acidului *p*-hidroxicinamic (acidul *p*-cumaric) (figura 39).

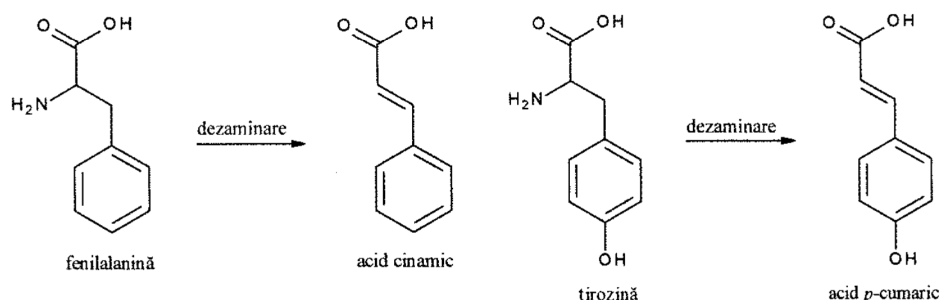


Figura 39. Biosinteza acizilor cinamic și *p*-cumaric

Acidul *p*-cumaric poate suferi o reacție de hidroxilare când rezultă acidul cafeic, din care, prin metilare, se formează acidul ferulic. Prin hidroxilare ulterioară urmată de metilare ia naștere acidul sinapic.

De asemenea, acidul cinamic poate fi hidroxilat la acid *o*-hidroxicinamic (forma trans- purtând numele de acid *o*-cumaric, iar forma cis- de acid cumarinic [figura 40], respectiv acid *p*-cumaric).

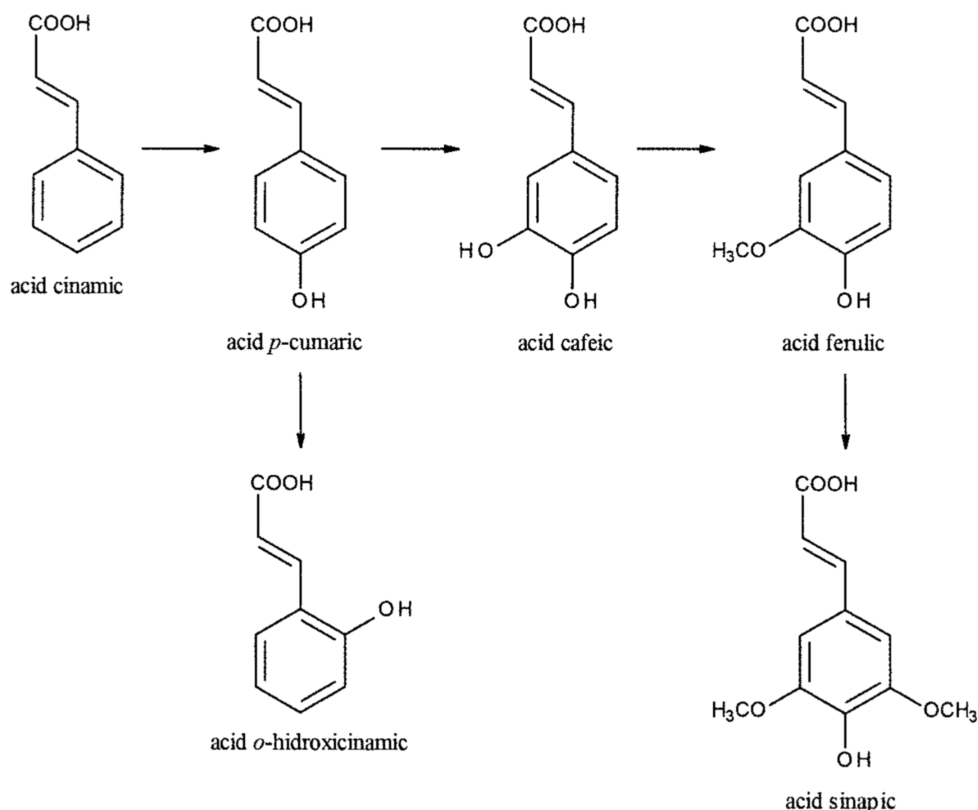


Figura 40. Biogeneza acizilor derivați din acid cinamic

Structură chimică

După cum se vede, *acizii fenolici* derivă din acidul cinamic și sunt larg răspândiți în regnul vegetal.

Aceștia se găsesc în plante sub forma esterilor, a glicozidelor sau acilglicozidelor și mai puțin sub forma acizilor liberi.

Esteri ai acidului cinamic se găsesc în cantități mari în unele rezine și balsamuri (Balsam Tolú, Balsam Peru, Benzoë).

Tot din categoria esterilor fac parte și acizii mono- și dicafeoiltartric (figura 41), caracteristici speciei *Orthosiphon stamineus*, dar și unor reprezentanți din familia *Vitaceae*, sau acidul feruloiltartric din *Echinacea* sau alte specii din familia *Asteraceae*, precum și acidul cafeoilmalic din specia *Parietaria officinalis*.

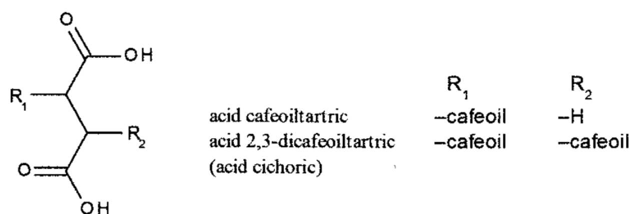


Figura 41. Esteri ai acidului cafeic cu acidul tartric specifici pentru *Orthosiphonis folium*

Acidul cafeic sub forma esterului acid 3-cafeoilchinic este larg răspândit în natură, fiind cunoscut mai ales sub denumirea de acid clorogenic. Iniţial a fost extras din *Coffeae semen* şi *Mate folium*, în timp ce acidul 1,4-dicafeoilchinic (cinarina) apare în mai multe specii de *Asteraceae*. Astăzi, sub denumirea de acizi clorogenici se înţelege o serie de esteri ai acidului cafeic cu acidul chinic (figura 42), izomeri structurali ai acidului 3-cafeoilchinic.

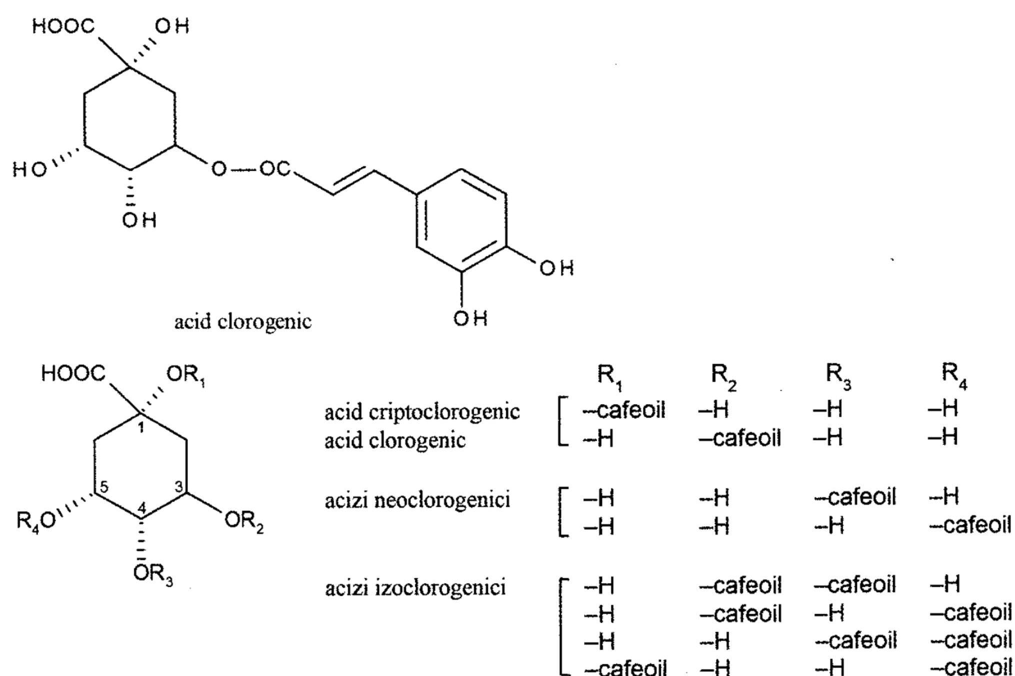


Figura 42. Acizi clorogenici

Pentru esterii acidului cafeic cu acidul chinic sau cu alţi acizi, în trecut se folosea denumirea de *depside*, făcându-se distincţie între:

- *didepside* (acizi cafeoilchinici), precum:
  - acidul criptoclorogenic (acid 1-cafeoilchinic);
  - acizii neoclorogenici, precum acidul 4-cafeoilchinic şi acidul 5-cafeoilchinic;
- *tridepside* (acizi dicafeoilchinici sau acizi izoclorogenici), precum:
  - acidul 3,4-dicafeoilchinic;
  - acidul 3,5-dicafeoilchinic;
  - acidul 4,5-dicafeoilchinic;
  - acidul 1,4-dicafeoilchinic (cinarina).

Tot în categoria esterilor intră şi acidul rozmarinic (ester al acidului cafeic cu acidul 3,4-dihidroxifenillactic) (figura 43), care reprezintă un marker taxonomic pentru familia *Lamiaceae*, regăsit frecvent alături de acidul litospermic (figura 43) şi în speciile unor *Boraginaceae*.

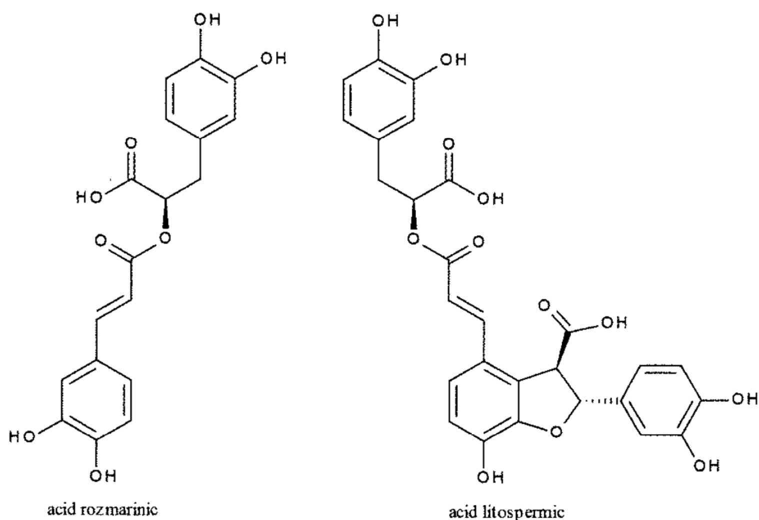


Figura 43. Esteri ai unor acizi fenolici

O glicozidă cu structură aparte este echinacozida (figura 44), izolată din rădăcinile speciei *Echinacea angustifolia*, în care acidul cafeic este esterificat cu o moleculă de glucoză care la rândul ei formează alte trei legături glicozidice cu hidroxitirozol, glucoză și ramnoză.

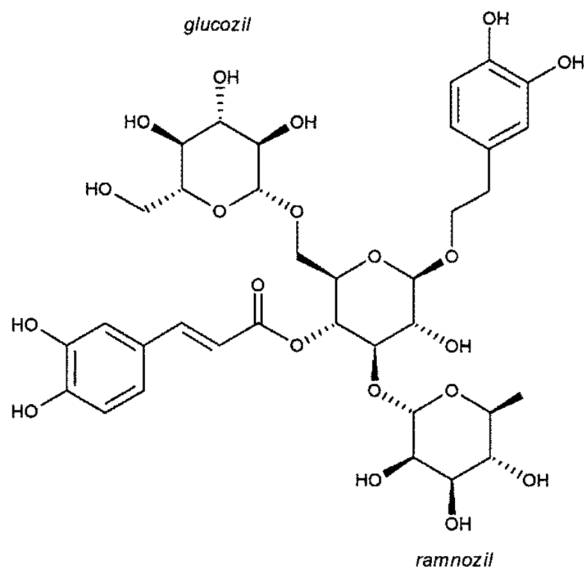


Figura 44. Echinacozida

Proprietăți fizico-chimice, reacții de identificare, dozare

În general, compușii fenolici sunt solubili în solvenți organici, în soluții apoase de hidroxid de sodiu și carbonat de sodiu. Acizii fenolici sunt solubili în soluții de bicarbonați alcalini și sunt extractibili în solvenți organici, la pH ușor acid. Derivații lor glicozidați sunt solubili în apă.

Prezintă un caracter instabil: toți compușii fenolici se oxidează ușor, mai ales în mediu alcalin. Derivații acidului cinamic au tendința de a izomeriza (*E/Z*) în soluții

apoase şi în prezenţa luminii. Esterii hidroxiacizilor, precum derivaţii cafeoilchinici, izomerizează uşor în mediu acid sau alcalin şi formează amestecuri de izomeri poziţionali, precum acid clorogenic, acid criptoclorogenic sau acizi neoclorogenici.

Extracţia compuşilor polifenolici din materialul vegetal se realizează de obicei folosind solvenţi precum apa sau amestecuri apă-solvenţi organici, pentru a solubiliza atât formele libere, cât şi pe cele esterificate ale acizilor fenolici. În general se utilizează extracţia lichid-solid şi se efectuează cu solvenţi de tip apă (la cald), metanol, etanol, acetonă, metanol-amoniac-apă şi acetat de etil. De asemenea, se folosesc diferite metode de extracţie, care includ extracţia la aparatul Soxhlet, vortexarea urmată de centrifugare, extracţia asistată de ultrasunete, agitarea mecanică, extracţia cu fluide supercritice sau extracţia asistată de microunde.

Totalul polifenolic din diferite surse vegetale se poate estima folosind metode simple, spectrofotometrice. O metodă frecvent utilizată are la bază reducerea acidului fosfomolibdenic (reactiv Folin-Ciocâlteu) în soluţii alcaline la un complex de culoare albastră, a cărui absorbanţă este colorimetrabilă la 765 nm. Deşi se caracterizează prin simplitate şi rapiditate, aceste metode de analiză nu sunt specifice, putând apărea interferenţe cauzate de compuşi nonfenolici, ceea ce cauzează valori false ale absorbanţei şi inclusiv erori în aprecierea conţinutului polifenolic total.

Pentru separarea şi identificarea compuşilor polifenolici se utilizează de obicei tehnici cromatografice (cromatografie pe hârtie sau în strat subţire, cromatografie de lichide de înaltă performanţă sau tehnici gaz-cromatografice). Ca metodă de elecţie pentru separarea şi identificarea compuşilor polifenolici se foloseşte cromatografia de lichide de înaltă performanţă (HPLC) pe fază inversă, cuplată cu detecţie cu multidiode (DAD) sau spectrometrie de masă (MS), care permite şi cuantificarea acestora. Recent, dezvoltarea de noi tehnici cromatografice, şi anume cromatografia de lichide de ultra-performanţă (U-HPLC sau UPLC), a condus la o creştere a eficienţei separării compuşilor polifenolici şi, mai important, la o reducere semnificativă a timpului de analiză (până la o zecime din timpul unei analize HPLC convenţionale).

Acţiuni farmacologice (mecanism de acţiune)

Acţiunile farmacologice specifice compuşilor polifenolici sunt multiple şi au fost evidenţiate printr-o serie de studii *in vitro*, *in vivo* şi clinice, printre cele mai importante numărându-se:

- acţiunea coleretică şi colecistokinetică;
- acţiunea hepatoprotectoare;
- acţiunea antioxidantă;
- acţiunea antiinflamatoare;
- acţiunea benefică asupra metabolismului glucidic şi lipidic;
- acţiunea antimicrobiană.

Efectele coleretic-colecistokinetice se explică prin următoarele mecanisme:

- acţiunea coleretică constă în stimularea secreţiei biliare;
- acţiunea colecistokinetică se explică prin fluidizarea fluxului biliar, urmată de favorizarea deversării bilei la nivel duodenal prin creşterea motilităţii vezicii biliare şi relaxarea/deschiderea sfincterului Oddi.

Efectele antioxidante sunt specifice derivaților acizilor fenolici și se datorează structurii lor particulare ce prezintă numeroase grupări hidroxil de tip fenolic, cu caracter reducător. În general, acești compuși protejează diferitele celule și țesuturi de acțiunea nocivă a SRO implicate în patologia a numeroase afecțiuni precum cele cardiovasculare (hipertensiune arterială, ateroscleroză), diabet, sindromul metabolic. Compușii fenolici protejează de stresul oxidativ prin efecte de captare (scavenger) a radicalilor liberi, de activitatea de chelatare a ionilor metalici, de reducerea peroxidării lipidice și de inhibarea sintezei de cofactori esențiali în procesele metabolice (NADH și derivatul său fosfatat NADPH).

Efectele hepatoprotectoare ale derivaților de acizi fenolici constau în:
- prezervarea semnificativă a parametrilor normali ai funcției hepatice;
- menținerea normală a statusului redox hepatic prin stimularea activității enzimelor antioxidante endogene și reducerea glutationului;
- inhibarea peroxidării lipidice și a oxidării proteice;
- reducerea necrozei hepatocitelor cauzată de SRO;
- efecte de stabilizare a membranei confirmată prin creșterea activității pompei hepatice Na^+-K^+-ATPaza.

Acțiunea antiinflamatoare se explică major prin inhibarea sintezei unor citokine proinflamatorii, precum TNF-α, IL-1, IL-6, responsabile de declanșarea răspunsului inflamator.

Efectele benefice asupra metabolismului glucidic și lipidic constau în:
- scăderea absorbției intestinale a glucozei (prin inhibarea α-glucozidazei implicată în scindarea polizaharidelor la glucoză);
- scăderea glucogenezei la nivel hepatic (prin inhibarea directă a activității glucozo-6-fosfatazei hepatice);
- stimularea sintezei pancreatice de insulină;
- creșterea sensibilității receptorilor insulinici, cu stimularea captării intracelulare a glucozei și utilizarea acesteia în procesele metabolice, cu scăderea insulinorezistenței periferice;
- scăderea nivelurilor serice ale colesterolului (prin inhibarea hidroximetil-glutaril-coenzima A reductazei, enzimă implicată în sinteza hepatică a colesterolului, și favorizarea degradării acestuia la săruri biliare);
- creșterea nivelului seric al HDL-colesterolului și scăderea LDL-colesterolului, cu efect pozitiv asupra coeficientului LDL/HDL;
- scăderea nivelurilor serice ale trigliceridelor.

Efectele antimicrobiene ale derivaților acizilor fenolici se datorează prezenței numeroaselor grupări hidroxil cu efecte citotoxice asupra agenților infecțioși și inhibării activității hialuronidazei bacteriene, fapt ce conduce la o scădere a penetrării acestora la nivelul membranei celulare.

4.1.2.2. Produse vegetale care conțin derivați ai unor acizi fenilacrilici și/sau depside

Practic, toate plantele conțin acizi fenolici, dar grupul celor care se utilizează în terapeutică din acest motiv este destul de restrâns. De asemenea, nu trebuie omis faptul că, alături de acizii fenolici, în toate plantele se găsesc și componente fenolice cu structură mai complexă (de la lignină/lignane la flavonoide, cumarine, taninuri, până la antrachinone), iar la prelucrarea prin extracție, chiar și printr-o simplă infuzare, se extrag o multitudine de substanțe, un așa-numit *fitocomplex*. Dintre substanțele care compun acest fitocomplex, unele pot fi farmacologic active, altele favorizează sau reduc biodisponibilitatea și deci farmacocinetica, altele sunt inofensive și, eventual, altele pot determina efecte adverse până la toxice.

În cadrul subcapitolului de față vor fi prezentate patru produse vegetale ale căror principii active fac parte din acest grup: *Cynarae folium*, *Echinaceae radix*, *Echinaceae herba* și *Orthosiphonis folium*.

Cynarae folium

Produsul vegetal este reprezentat de frunzele recoltate de la specia *Cynara scolymus* L., din familia *Asteraceae*, cunoscută sub denumirea populară de anghinare.

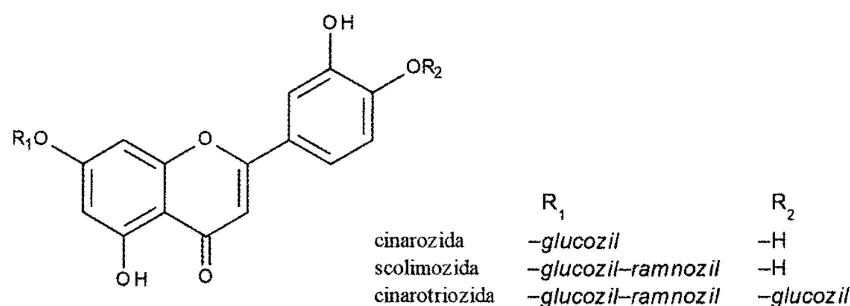
Frunzele sunt bipenat-sectate, iar segmentele terminale prezintă spini; în general, sunt lungi de 50-75 cm și late de 6-7 cm. Suprafața superioară este glabră, de culoare verde-închis, în schimb, suprafața inferioară este intens pubescentă (pâsloasă), de culoare verde-cenușie. Gustul este caracteristic, amar, iar mirosul lipsește.

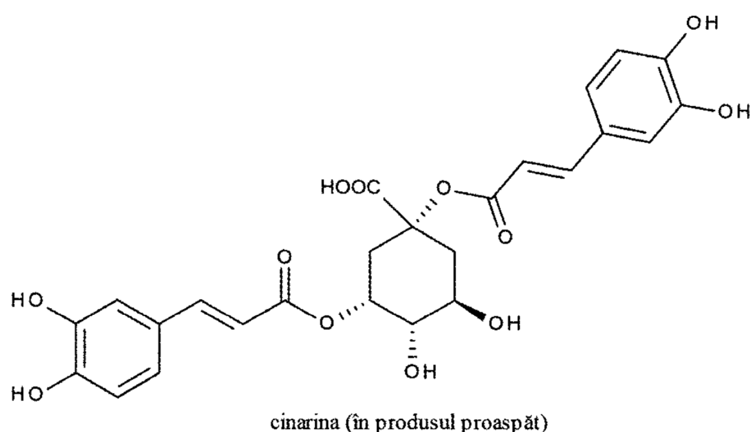
Anghinarea este originară din Etiopia, de unde s-a extins în întregul bazin mediteraneean, cu preponderență în Egipt, Italia, Spania și ulterior în țările balcanice. În România se cultivă ca plantă medicinală îndeosebi în sudul țării; deși este o specie perenă, nu rezistă la temperaturile scăzute ale iernii de la noi, astfel încât în cultură specia se replantează în fiecare an.

Compoziție chimică

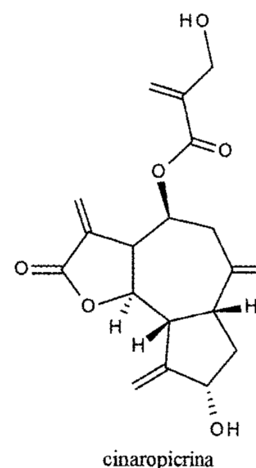
Produsul vegetal *Cynarae folium* conține trei grupe majore de compuși bioactivi:

- *depside*:
  - *didepside* sau *acizi clorogenici*: acid clorogenic (acid 3-cafeoilchinic) (*Ph. Eur.* cere un minim de 0,8%), acid criptoclorogenic (acid 1-cafeoilchinic), acid neoclorogenic (acid 4-cafeoilchinic) și acid izoclorogenic (acid 5-cafeoilchinic) (figura 42);
  - *tridepside*: cinarină (acid 1,3-dicafeoilchinic), prezentă în produsul vegetal proaspăt, fiind scindată la didepside prin uscare (figura 45);
- *flavonoide* (derivați glicozidați ai luteolinei): cinarozidă (7-glucozida luteolinei), scolimozidă (7-rutinozida luteolinei) și cinarotriozidă (7-rutinozida-4-glucozida luteolinei) (figura 45);
- *lactone sesviterpenice cu nucleu guaianolidic* (principii amare): cinaropicrină (componenta majoră) (figura 45), dehidrocinaropicrină, cinarotriol;
- *componente minore*: taninuri, triterpene, steroli, poliholozide (mucilagii, pectine) și labenzimă.





cinarina (în produsul proaspăt)



cinaropicrina

Figura 45. Componente bioactive din *Cynarae folium*

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Preparatele din *Cynarae folium* se administrează *intern* în principal pentru proprietățile:

- tonic-amare;
- spasmolitice;
- coleretic-colagoge;
- carminative.

De asemenea, *extractele standardizate* în depside și flavonoide prezintă efecte:

- hipocolesterolemiante;
- antioxidante;
- hipolipemiante;
- hepatoprotectoare;
- antiaterosclerotice.

Compușii bioactivi majori din *Cynarae folium* prezintă o serie de efecte specifice, care nu sunt limitate la nivelul hepatocitului, ci se extind asupra sferei gastrointestinale, hepatobiliare și țesuturilor și organelor care sunt influențate de metabolismul hepatic.

Lactonele sescviterpenice sunt responsabile de *efectul aperitiv*, *tonic-amar* prin:

- impresionarea receptorilor specifici pentru gustul amar de la nivel lingual, stimulând astfel pe cale reflexă secreția de salivă și suc gastric (faza encefalică);

- secundar, ajunse la nivel gastric, lactonele stimulează producția de gastrină, cu creșterea motilității intestinale și stimularea secrețiilor digestive, biliare și pancreatice (faza gastrică).

Acizii clorogenici, alături de lactonele sescviterpenice, acționează *coleretic-colecistokinetic* prin:
- stimularea secreției biliare;
- fluidizarea fluxului biliar prin creșterea conținutului în apă, mecanism bazat pe principii osmotice;
- favorizarea deversării bilei la nivel duodenal datorită creșterii motilității vezicii biliare și relaxării/deschiderii sfincterului Oddi.

Derivații flavonoidici, îndeosebi luteolina, exercită *efecte hipocolesterolemiante* prin:
- inhibarea unei enzime-cheie implicată în biosinteza hepatică a colesterolului (hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductaza);
- stimularea degradării intrahepatice a acestuia la săruri biliare, cu favorizarea eliminării prin fluxul biliar.

Compușii polifenolici (depside, flavonoide) posedă *efecte antioxidante* și astfel se explică *efectele hepatoprotectoare* și *hepatoregeneratoare* de la nivelul celulei hepatice:
- protejează membrana hepatocitară de efectele nocive ale toxinelor exogene și endogene;
- reduc necroza hepatică indusă de speciile reactive ale oxigenului;
- stimulează mitoza;
- cresc conținutul în ARN;
- stimulează irigarea intrahepatică.

De asemenea, compușii polifenolici intervin benefic și în *biochimia secvenței lipidice* prin:
- scăderea nivelurilor serice ale colesterolului (prin inhibarea sintezei hepatice și favorizarea degradării acestuia la săruri biliare, cu eliminarea prin bilă);
- scăderea nivelurilor serice ale LDL-colesterolului;
- scăderea nivelurilor serice ale trigliceridelor;
- creșterea HDL-colesterolului prin stimularea sintezei acestuia la nivel hepatic (prin favorizarea sintezei hepatice a apolipoproteinelor A-1 și A-2, esențiale în formarea HDL-colesterolului);
- scăderea raportului LDL/HDL.

Luteolina și derivatul său glucozidat, cinarozida, exercită *efecte antiaterosclerotice*, prevenind formarea plăcilor de aterom prin:
- inhibarea oxidării LDL;
- modularea expresiei genice a NO-sintazei endoteliale, cu creșterea producției de către celulele endoteliale a monoxidului de azot, care prezintă efecte vasodilatatoare;
- inhibarea aderării leucocitelor de peretele vascular;
- inhibarea proliferării celulelor musculare netede.

Domenii de indicație

Preparatele din *Cynarae folium* se administrează *intern*, fiind utilizate în:

- tulburări digestive, precum dispepsia însoțită de senzație de plenitudine, balonare și flatulență cauzate de o disfuncție biliară;
- anorexie, când se administrează sub forma infuziei sau a sucului de presare; acțiunea este datorată îndeosebi cinaropicrinei care, ca orice principiu amar, trebuie să vină în contact direct cu receptorii specifici existenți la nivelul mugurilor gustativi localizați la nivel lingual;
- afecțiuni cauzate de o secreție biliară redusă.

Pentru dezvoltarea efectelor:

- hipocolesterolemiante,
- antiaterosclerotice,
- hipolipemiante,
- hepatoprotectoare și hepatoregeneratoare,

se recomandă administrarea de *extracte standardizate în depside și derivați flavonoidici*; obținute de preferință din materialul vegetal proaspăt, în care se regăsește integral și cinarina, acestea se pot administra ca tratament adjuvant în hiperlipidemii ușoare și moderate.

Contraindicații și efecte adverse

Nu se indică administrarea:

- în caz de hipersensibilitate la *Asteraceae*;
- în gastrită, duodenită, ileită, ulcer;
- în caz de obstrucție a căilor biliare (colelitiază), insuficiență hepatică;
- în sarcină și alăptare.

Efectele adverse semnalate includ:

- tulburări gastrointestinale ușoare precum diaree, spasme abdominale;
- apariția unor reacții alergice ușoare cauzate de lactonele sescviterpenice.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

Cynarae folium se poate administra atât la adolescenți, cât și la adulți, pe cale orală, sub diferite forme:

- produs vegetal (infuzie): 1,5 g la 150 ml apă fierbinte, urmat de 15 minute timp de infuzare, administrat de 4 ori/zi, cu 30 de minute înainte de masă, pentru efectul tonic-amar; infuzia trebuie să fie la temperatura camerei pentru o percepere corectă a gustului amar;
- pulbere vegetală: 600-1.500 mg, divizată în 2-4 prize/zi;
- tinctură (alcool 70%): 20-30 picături, diluate cu 50 ml apă, administrate de 3-4 ori/zi;

- extract uscat (RDE 2,5-7,5:1; solvent apă): 600-1.320 mg/zi (200-600 mg/doză);
- extract moale (RDE 2,5-3,5:1; solvent etanol 20%): 2.100 mg/zi (700 mg/doză).

Mențiune: în cazul în care nu se percepe gustul amar (din cauza formei farmaceutice în care pulberea sau extractul este condiționat), efectul tonic-apetisant nu se instalează, ci doar cel digestiv.

Echinaceae radix/Echinaceae herba

Cele două produse vegetale utilizate în scop terapeutic se recoltează de la specii de *Echinacea*, cea mai importantă fiind *E. purpurea* (L.) Moench, urmată de *E. angustifolia* De Candolle și *E. pallida* Nutt., din familia *Asteraceae*, denumite popular pălăria soarelui.

Rădăcinile se recoltează de la toate cele trei specii anterior menționate, în timp ce partea aeriană se recoltează doar de la *E. purpurea.*

Rădăcinile speciilor de *Echinacea* sunt pivotante, cu radicele torsionate, de culoare brun-negricioasă, ce au suprafața externă striată longitudinal. Gustul, care inițial este ușor dulceag și aromatic, devine apoi amar și astringent.

Părțile aeriene prezintă frunze liniare, lanceolat-eliptice, cu marginea întreagă, verucoase, cu suprafață tomentoasă; frunzele bazale sunt lung pețiolate, iar cele superioare sunt aproape sesile. Inflorescența caracteristică este de tip capitul, formată din flori hermafrodite dispuse central pe receptacul, de culoare brun-roșiatică, înconjurate de flori ligulate, de culoare roșie-purpurie la *E. purpurea* și roz-pal la *E. pallida.* Gustul este amar-astringent; în cazul speciei *E. purpurea*, materialul vegetal are un gust iute, specific, conferit de izobutilamide. În cazul în care gustul iute nu se percepe, acest fapt indică o degradare a produsului vegetal cu scăderea calităților sale imunostimulatoare.

Compoziție chimică

Aceasta diferă în funcție de organ (*herba, radix*) și proveniență (specie).

Din rădăcinile celor trei specii au fost separate:

- *polizaharide*: structuri complexe, neutre sau acide, mai ales derivați de tip ramnoarabinogalactan și glucuronoarabinoxilan;
- *esteri ai acidului cafeic*: acid caftaric (acid 2-*O*-cafeoiltartric), acid clorogenic, acid cicorienic (acid 2,3-*O*-dicafeoiltartric), acid 2-*O*-feruloiltartric, acid 2-*O*-cafeoil-3-*O*-cumaroiltartric, echinacozidă (figura 44), cinarină (instabilă, de regulă nu se mai regăsește în extracte) (figura 45);
- *alcamide*: îndeosebi izobutilamida acidului dodeca-2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*/*Z*-tetraenoic care este componenta majoră din rădăcinile de *E. purpurea*. Alcamidele se regăsesc mai ales în rădăcinile de *E. purpurea* și *E. angustifolia*, în timp ce *cetoalchinele* sunt caracteristice speciei *E. pallida* (figura 46);

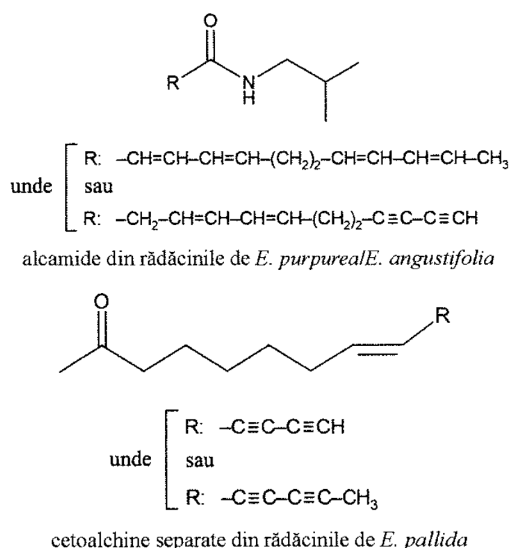


Figura 46. Alcamide și cetoalchine existente în rădăcinile de *Echinacea*

- *componente minore*: ulei volatil (borneol, acetat de bornil, cariofilen, germacran D), antocianozide, alcaloizi pirolizidinici cu nucleu necinic saturat (tusilagona, izotusilagona).

Comparativ cu rădăcinile, în cazul părților aeriene, esterii acidului cafeic și alcamidele sunt însoțite de flavan(ol)-glicozide (derivate de cvercetol, kemferol și izoramnetol), în timp ce polizaharidele imunostimulatoare cu activitatea cea mai intensă sunt un heteroxilan (cu masa moleculară de aproximativ 35.000 D) și un ramnogalactan acid (cu masa moleculară de 450.000 D).

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Preparatele din *Echinacea* se administrează intern, dar și sub formă de aplicații locale. Acestea pot condiționa sucul de presare obținut din părțile aeriene proaspete sau extractele apoase, alcoolice și hidroalcoolice realizate atât din părțile aeriene, cât și din rădăcini.

Atât la aplicarea topică, cât și în cazul administrării interne, preparatele dezvoltă efecte:

- *antiinflamatoare*;
- *imunomodulatoare*;
- *antimicrobiene*.

Componentele bioactive din extractele de *Echinacea* acționează specific, după cum s-a demonstrat prin numeroase studii *in vitro, in vivo* și clinice.

Polizaharidele prezintă *efecte imunostimulatoare* prin activarea sistemului de apărare imunitar nespecific, mai precis prin stimularea activității fagocitare a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor, cu eliberarea consecutivă de mediatori (IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-10, IL-6), dar și prin modularea expresiei genice a TNF-α, având ca ligand specific receptorul canabinoidic de tip 2 (CB2).

Alcamidele acționează *imunostimulator* prin stimularea activării fagocitare și *antiinflamator* prin inhibarea 5-lipoxigenazei (5-LOX) și ciclooxigenazei-2 (COX-2). Totodată,

izobutilamidele din rădăcinile de *Echinacea* prezintă o acțiune *anestezică locală*, efect observat în momentul degustării pulberii vegetale când, pe lângă gustul iute, este sesizată o ușoară senzație de amorțire a limbii.

Esterii acidului cafeic au efecte *antibacteriene*, *antifungice*, *antivirale* datorită prezenței numeroaselor grupări hidroxil citotoxice pentru agenții patogeni. Un alt mecanism de acțiune antimicrobiană îl reprezintă inhibarea hialuronidazei implicată în scindarea acidului hialuronic, o mucopolizaharidă a țesutului conjunctiv ce formează matricile extracelulare; astfel, este crescută densitatea țesutului conjunctiv și este inhibată penetrarea agenților infecțioși la nivelul membranei celulare.

În ceea ce privește extractibilitatea compușilor bioactivi, sucul de presare și extractele apoase conțin polizaharide, pe când în extractele hidroalcoolice și alcoolice acestea nu sunt prezente (alcoolul determină precipitarea acestora). Alcamidele și esterii acidului cafeic au afinitate pentru solvenții alcoolici și lipofili.

Un mare avantaj pentru terapie îl reprezintă faptul că extractele de *Echinacea* pot fi administrate concomitent cu antibioticele și chimioterapicele în tratamentul diferitelor patologii de etiologie infecțioasă.

Domenii de indicație

Datorită acțiunii imunostimulatoare, extractele de *Echinacea* se administrează *intern*, în profilaxia și tratamentul:

- infecțiilor recidivante ale căilor respiratorii superioare (viroze sezoniere);
- infecțiilor recidivante ale căilor urinare inferioare (adjuvant în cistite, uretrite);
- herpesului simplu;
- afecțiunilor oncologice (adjuvant).

Extern se utilizează topic sub formă de creme, geluri sau unguente, pentru tratamentul:

- rănilor greu cicatrizabile;
- dermatozelor infectate secundar;
- herpesului simplu.

Contraindicații și efecte adverse

Preparatele de *Echinacea* sunt *contraindicate* în:

- afecțiuni autoimune (colagenoze, tuberculoză, scleroză multiplă, SIDA);
- caz de hipersensibilitate;
- sarcină;
- diabet.

Efectele adverse semnalate la administrarea orală sau topică a acestor preparate includ:

- eritem, prurit;
- în cazuri particulare precum administrarea intravenoasă, s-a constatat apariția de frisoane, febră, grețuri și vărsături;
- reacții adverse rare: bronhospasm, angioedem, șoc anafilactic (la persoanele alergice la preparate derivate de la plante aparținând familiei *Asteraceae*).

Interacțiuni medicamentoase

Preparatele din *Echinacea* sunt inductori enzimatici, stimulând eliberarea suplimentară la nivel hepatic a izoformei CYP3A4; de aceea, administrarea concomitentă cu medicamente ce sunt substraturi ale CYP3A4 (precum simvastatină, alprazolam, blocante ale canalelor de calciu, contraceptive orale și inhibitori de proteaze) ar trebui evitată, deoarece pot cauza efecte adverse prin metabolizarea și eliminarea mai rapidă a acestor medicamente.

Dozaj

Echinaceae herba/radix se pot administra sub diferite forme:

- infuzie din produs vegetal (partea aeriană): 2,5 g produs vegetal la 150 ml apă, zece minute timp de infuzare, administrat de 3-4 ori pe zi în episoadele de răceală și gripă;
- suc proaspăt de presare: 6-9 ml/zi, divizat în trei prize, atât la adolescenți, cât și la adulți;
- extract lichid (RDE 1:1; alcool 50%): 0,25-2 ml/zi;
- extract uscat (cu un conținut de 3,5% echinacozidă): 300 mg administrat de 3 ori/zi;
- tinctură (alcool 50%): 0,75-1,5 ml administrat de 2-5 ori/zi;
- plantă liofilizată: 325-1.000 mg/zi;
- unguent, gel, cremă: 2-3 aplicări locale/zi.

Orthosiphonis folium

Produsul vegetal care se utilizează în terapeutică este reprezentat de frunzele recoltate de la specia *Orthosiphon stamineus* (Blume) Miq. (sin. *Orthosiphon aristatus*, sin. *Orthosiphon stamineus* Benth.), din familia *Lamiaceae.* Specia este erbacee, multianuală, cu aspect de semiarbust cu înălțimea de până la 150 cm; este originară din Asia, iar principalul cultivator și exportator al produsului îl reprezintă Indonezia. Frecvent în fișa de informații ce însoțește preparatele medicinale, planta este menționată sub denumirea de ceai de Java.

Frunzele sunt simple, dispuse pe tulpină în cruce și scurt pețiolate, de formă ovală, eliptic-romboidală sau lat-lanceolată, cu vârful îndoit și baza cuneiformă. Marginea limbului foliar este neregulat dințată, frunzele prezentând pubescență de-a lungul nervurilor și lungimi de până la 10 cm. Produsul vegetal este constituit din frunze uscate, care la zdrobire dezvoltă un miros aromat și au un gust slab sărat, amărui și astringent.

Compoziție chimică

Orthosiphonis folium conține o serie de compuși bioactivi, îndeosebi derivați polifenolcarboxilici. Componentele majore specifice produsului vegetal sunt:

- *derivații flavonoidici*:
  - *flavone polimetoxilate*: sinensetină (0,1-0,2%) și eupatorină (figura 47), care reprezintă componentele flavonice metoxilate majore, alături de ramnazină, salvigenină, tetrametoxiluteolină, tetrametilscutelarină și trimetilapigenol;
  - *glicozide flavonice*: cvercetol-3-*O*-glicozidă, kemferol-3-*O*-glicozidă;
- *derivați ai acidului cafeic*: acid rozmarinic (0,1-0,5%), acid 2,3-dicafeoiltartric, acid litospermic;
- *diterpenele* (înrudite structural cu diterpenele cu nucleu de tip pimaran): ortosifonolii A și B (figura 47), care sunt relevanți din punct de vedere terapeutic, alături de staminolul A;

- *uleiul volatil* (0,02-0,7%) ce prezintă drept componente majore β-elemen, β-cariofilen, α-humulen și β-cariofilen-oxid;
- *alte componente*: săruri de potasiu (3%), acid ursolic, acid oleanolic, fitosteroli (β-sitosterol), inozitol, cumarine (esculozida), derivați saponozidici.

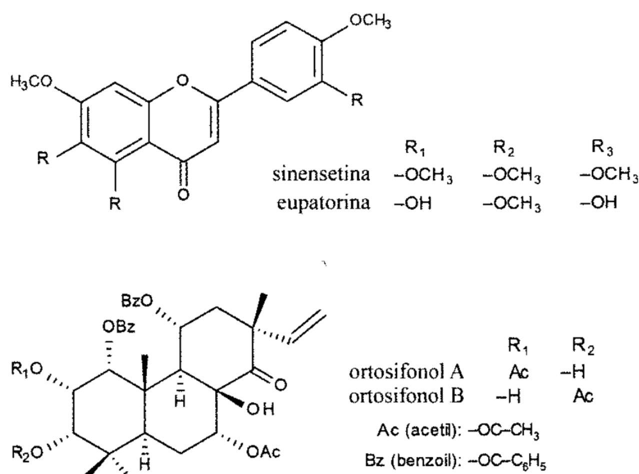


Figura 47. Componentele bioactive din *Orthosiphonis folium*

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Preparatele din *Orthosiphonis folium* se administrează intern, în principal pentru *proprietățile diuretice*, în tratamentul adjuvant al unor afecțiuni minore de la nivelul tractului urinar. În ceea ce privește componentele bioactive responsabile de aceste efecte, se consideră că reprezintă un cumul sinergic al activităților exercitate de derivații flavonoidici, sărurile de potasiu și componentele saponozidice.

De asemenea, studii efectuate în ultimii ani (studii *in vitro* sau *in vivo*, pe model experimental animal) au relevat potențialul farmacologic și al altor componente din *Orthosiphonis folium*, după cum urmează:

- *acțiune antiinflamatoare* demonstrată pentru ortosifonolii A și B (experimente pe animal ce au dovedit potențialul antiinflamator și de inhibare a dezvoltării tumorale), precum și pentru flavonele metoxilate sinensetina și eupatorina (studii *in vitro* ce au arătat capacitatea lor de a inhiba expresia genică a COX-2 și a NO-sintazei inductibile);
- *acțiune antiadezivă* în infecții ale tractului urinar superior cauzate de *Escherichia coli*. Studii *in vitro* au arătat potențialul unui extract de *Orthosiphonis folium* de a inhiba aderarea de epiteliul renal al tulpinilor bacteriene.

Extractul inhibă formarea tuturor adezinelor bacteriene relevante asociate fimbriilor și împiedică încapsularea bacteriilor uropatogene într-un biofilm. În cursul unei infecții acute, bacteriile uropatogene pătrunse în straturile celulare profunde ale epiteliului renal au tendința de a se proteja prin încapsulare într-un biofilm de atacul neutrofilelor și al antibioticelor. Abia mai târziu, când potențialul de a fi neutralizate a trecut, și consecutiv acțiunii anumitor stimuli, se transformă din nou în colonii care proliferează, generând astfel o recidivă.

Aceasta înseamnă probabil că substanțele bioactive din extractul de *Orthosiphon aristatus* intervin în metabolismul bacterian, dereglându-l.

S-a dovedit o potențare a acestui efect la asocierea cu extractele hidroalcoolice de *Maydis stigma* și *Agropiri rhizoma*, ce posedă efect antiadeziv direct prin inhibarea aderării microorganismului patogen.

Domenii de indicație

Preparatele din *Orthosiphonis folium* se administrează intern pentru proprietățile diuretice în tratamentul adjuvant al unor afecțiuni minore de la nivelul tractului urinar, precum:

- pielonefrita recidivantă;
- catar vezical și renal;
- cistalgie și bacteriurie fără o simptomatologie deosebită.

Contraindicații și efecte adverse

Nu se indică utilizarea în sarcină și alăptare, întrucât nu există date clinice suficiente care să ateste siguranța la administrare.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

Orthosiphonis folium se administrează la *adulți*, pe *cale orală*, sub formă de:

- infuzie din produs vegetal: 6-12 g/l, divizat în 2-3 administrări/zi;
- extract fluid (RDE 1:1; alcool 25%): 2 g/zi, divizat în 2 administrări/zi;
- extract uscat (RDE 5-7:1; apă): 360 mg/zi, divizat în 3-4 administrări/zi;
- extract uscat (RDE 8-12:1; alcool 60%): 200-400 mg/zi, divizat în 3 administrări/zi;
- extract uscat (RDE 7-8:1; alcool 70%): 280 mg/zi, divizat în 3 administrări/zi.

Bibliografie

Abbasa, M., Saeed, F., Anjum, F.M., Afzaal, M., Tabussam, T., Bashir, M.S., Ishtiaq, A., Hussain, S., Ansar, H., 2017, „Natural polyphenols: An overview", *International Journal of Food Properties*, 20 (8), pp. 1689-1699.

Jitan, S.A., Alkhoori, S.A., Yousef, L.F., 2018, „Phenolic acids from plants: Extraction and application to human health", în Atta-ur-Rahman (ed.), *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 58 (pp. 389-417), Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge.

Morishita, H., Ohnishi, M., 2001, „Absorption, metabolism and biological activities of chlorogenic acids and related compounds", în Atta-ur-Rahman (ed.), *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 25 (pp. 199-953), Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge.

O'Malley, S.J., Tan, K.L., Watzke, A., Bergman, R.G., Ellman, J.A., 2005, „Total synthesis of (+)-lithospermic acid by asymmetric intramolecular alkylation via catalytic C-H bond activation", *JACS*, 127 (39), pp. 13496-13497.

4.1.5. Lignane

4.1.5.1. Generalități

Introducere

Compușii lignanici reprezintă produși de condensare fenilpropanici, larg răspândiți atât la plantele inferioare, cât și la cele superioare. Sub formă macromoleculară, așa-numitele lignine intră în structura intimă a membranelor celulare, alături de pectine și celuloze, constituind „scheletul" de susținere a plantei. Pe lângă lignina macromoleculară există numeroși dimeri fenilpropanici cu molecula mică, dizolvați în sucul celular, unii dintre ei fiind folosiți în terapeutică pe post de principii biologic active.

Biogeneza

Lignanele farmaceutic relevante reprezintă dimeri ai p-hidroxifenilpropanului substituiți cu radicali hidroxi-, metoxi- și metilendioxi. Se consideră că precursorul biogenetic absolut în generarea lignanelor îl reprezintă fenilalanina, care, ca urmare a metabolizării, este transformată în alcool coniferilic (în cazul gimnospermelor), respectiv în alcool sinapilic sau p-cumarilic, în cazul plantelor angiosperme (figura 66). Cercetările au dovedit că această metabolizare de la fenilalanină la alcoolii fenilpropanici menționați se realizează în țesutul cambial al plantelor, pentru ca două molecule să condenseze apoi pentru a genera un intermediar bis-benzilbutan. Din dimerii lignanici, sub acțiunea unor lacaze, în țesutul lemnos iau naștere polimeri cunoscuți sub denumirea de lignine.

Pentru terapeutică, doar dimerii lignanici sunt importanți.

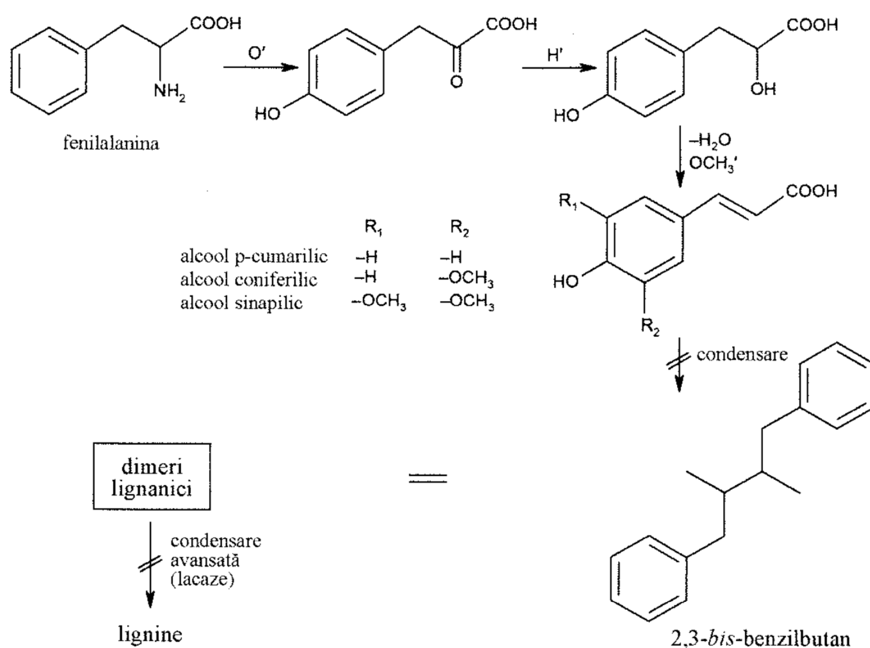
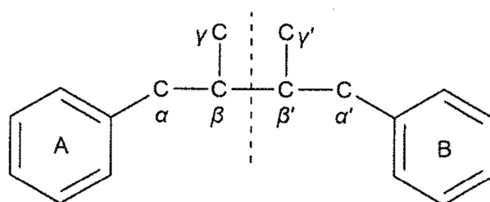


Figura 66. Biosinteza compușilor lignanici

Structură şi proprietăţi fizico-chimice

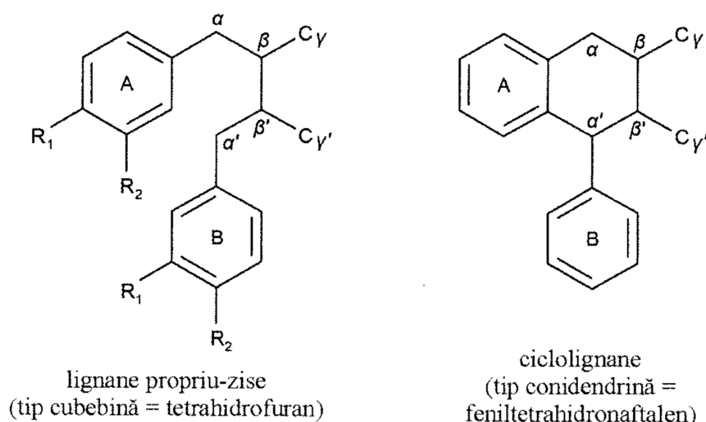
Lignanele sunt dimeri ai fenilpropanoizilor, condensarea monomerilor realizându-se prin intermediul atomilor de carbon mijlocii ai catenei laterale C_3. Dependent de tipul substituenţilor de pe nucleele benzil, dar şi de pe catenele C_3 care condensează există numeroase variaţii care apar în natură (figura 67).



formula generală a lignanelor

Figura 67. Structura lignanelor

Datorită lanţului de patru atomi de carbon ($-C_\alpha-C_\beta-C_{\beta'}-C_{\alpha'}$) care formează catena butan, aşezarea spaţială a acestuia poate avea conformaţii diverse, de unde un prim motiv de variabilitate chimică a nucleului lignanic (figura 68).



lignane propriu-zise
(tip cubebină = tetrahidrofuran)

ciclolignane
(tip conidendrină = feniltetrahidronaftalen)

Figura 68. Cele mai importante structuri lignanice

În măsura în care la carbonii din poziţia γ a monomerilor care participă la dimerizare substituenţii sunt CH_3, CH_2OH, CHO sau COOH, aceştia pot genera (sau nu) sisteme ciclice care contribuie la variabilitatea chimică a compuşilor. Frecvente şi importante pentru terapeutică sunt componentele cu structura tetrahidrofuran (THF), care confirmă formarea lor prin dimerizarea unor alcooli fenilpropanici. De regulă, dar nu în toate cazurile, substituţia pe ciclurile aromatice are un model identic (figura 69).

În mod convenţional, în farmacognozie modelele de substituţie existente pe ciclurile aromatice sunt indicate prin adăugarea unui prefix la denumirea structurii: guaja-lignane, pipero-lignane, siringa-lignane.

Substituție C_{γ}	Substituție $C_{\gamma'}$	Sistem ciclic	Exemplu	Substituție A/B	Lignane tip
$-CH_3$	$-CH_3$	–	acid guajaretic		
$-CH_2OH$	$-CH_2OH$ ($-H_2O$)	nucleu tetrahidrofuran	epoxilignane/ sesamina	HO, OCH_3	guaja-lignane
$-CH_2OH$	$-CHO$	nucleu tetrahidrofuranol	cubebină	O–O (metilendioxi)	pipero-lignane
$-CH_2OH$	$-COOH$	lactonă	lignanolide/ podofilotoxină	H_3CO, HO, OCH_3	siringo-lignane

Figura 69. Variații structurale posibile pe nucleul lignanic

Frecvent întâlnite sunt bisepoxilignanele care, din punct de vedere chimic, sunt derivați de 3,7-dioxabiciclo-octan, care derivă din condensarea a două molecule de alcool coniferilic sau alcool siringilic cu formarea unui dimer (figura 70).

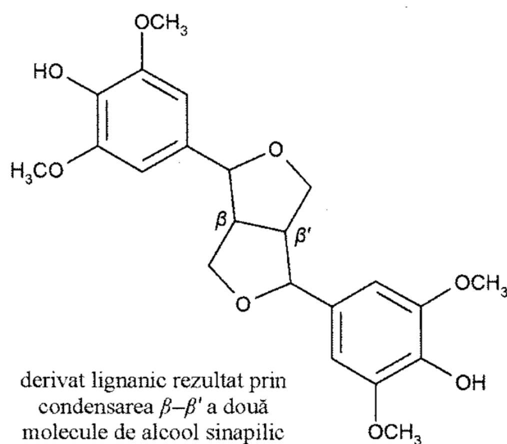


Figura 70. Dimer lignanic: siringarezinol = eleuterozida E

Din punct de vedere farmacognostic, importante sunt epoxilignanele de tip pinorezinol, cubebină şi conidendrină.

Lignanele sunt substanţe incolore, cristaline, nevolatile, fără miros şi care doar rareori au gust, printre ele remarcându-se podofilina, cu gust amar-arzător şi iritant local.

Se comportă ca fenoli, fenoleteri sau fenolglicozide, care, datorită sistemului cromofor al compuşilor aromatici substituiţi, dau o serie de reacţii chimice, cum ar fi:

- reduc fluorescenţa pe plăcile cromatografice cu indicator de fluorescenţă;
- cele care posedă grupări fenolice libere sau care formează în anumite condiţii astfel de grupări oxidează acidul fosfomolibdenic cu formarea unui compus colorat în albastru-verzui;
- dau coloraţii roşii cu anisaldehida în acid sulfuric, datorită ciclurilor aromatice;
- piperolignanele sau lignanele care conţin grupări aldehidice mascate dau coloraţii în prezenţa acidului sulfuric;
- siringarezinol-diglucozida ca şi alte câteva lignane prezintă fluorescenţă la 365 mm.

În ceea ce priveşte extractibilitatea lignanelor în diverşi solvenţi, aceasta depinde de natura compuşilor, ei putând avea caracter lipofil sau hidrofil. Un exemplu de lignan lipofil este sesamina, care se găseşte în insaponifiabilul uleiului de susan, dar şi pinorezinolul din compoziţia rezinelor de conifere.

În schimb, derivaţii mono- şi diglucozidaţi de pinorezinol şi 8-hidroxipinorezinol, precum şi derivaţii de olivil din rădăcinile de *Valeriana* se extrag atât în apă, cât şi în alcool.

Acţiuni farmacologice, utilizări

Multe dintre produsele vegetale care conţin lignane dezvoltă acţiuni farmacologice caracteristice tocmai datorită acestor componente, dar actualmente doar trei droguri din această grupă se utilizează în terapeutică, şi anume: podofilina, fructele de *Schisandra sinensis* şi rădăcinile de *Eleutherococcus senticosus*. Există însă numeroase alte produse vegetale în care se găsesc lignane, care contribuie la acţiunile farmacologice pentru care sunt folosite sau reprezintă materii prime din care se extrag unii compuşi cu proprietăţi chimice sau biologice importante.

Astfel, din partea lemnoasă (*Guajaci lignum*) a unei specii nord-americane de *Zygophyllaceae*, *Guajacum officinale*, se extrage o rezină care conţine între alte lignane *acid α-guajaconic*, care în prezenţa unui agent oxidant (eventual apa oxigenată) se colorează, dând aşa-numitul „albastru de guajac" (figura 71). Substanţa se foloseşte în scopul identificării prezenţei sângelui ocult în materiile fecale, sub forma testului Hemocult.

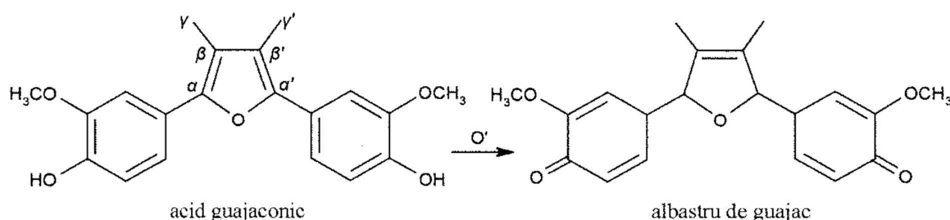
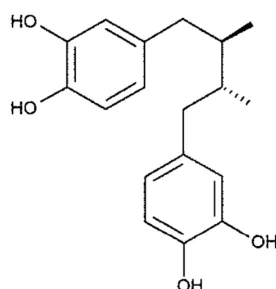
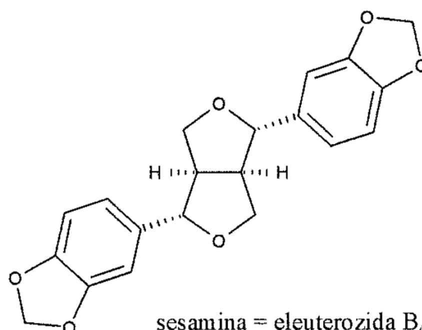


Figura 71. Formarea colorantului albastru prin oxidarea acidului guajaconic

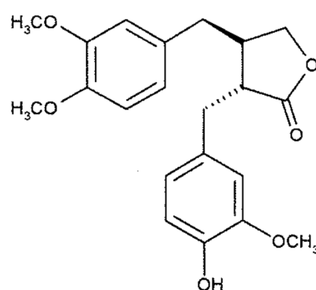
Acidul nordihidroguaiaretic (figura 72), cunoscut ca NDGA, este folosit în industria alimentară ca antioxidant. Se extrage din frunzele speciei *Larrea divaricata* Cav. din familia *Zygophyllaceae*, cunoscută ca „arborele de crezol", originară din zonele de sud ale SUA şi Mexic. Se găseşte (până la 15%) în pruina (ceara) de pe suprafaţa frunzelor.



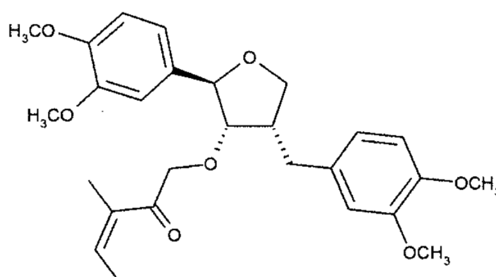
acid nordihidroguaiaretic
(*Larrea divaricata*)



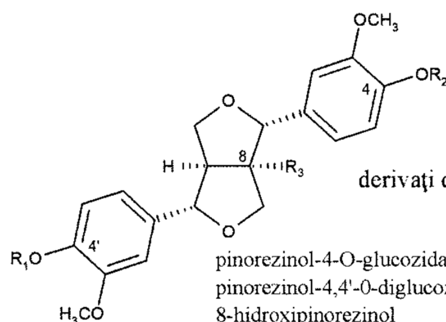
sesamina = eleuterozida B_4
(*Sesami oleum*, *Eleutherococci radix*)



arctigenol
(*Bardanae radix*, *Cnici benedicti herba*)



leoligina
(*Leontopodium alpinum*)



derivaţi de pinorezinol din rădăcinile de *Valeriana*

	R_1	R_2	R_3
pinorezinol-4-O-glucozida	–H	*–glucozil*	–H
pinorezinol-4,4'-O-diglucozida	*–glucozil*	*–glucozil*	–H
8-hidroxipinorezinol	–H	–H	–OH
8-hidroxipinorezinol-4'-O-monoglucozida	*–glucozil*	–H	–OH
8-hidroxipinorezinol-4,4'-O-diglucozida	*–glucozil*	*–glucozil*	–OH

Figura 72. Epoxilignane cu proprietăţi biologice

Sesamina ca derivat lignanic lipofil se găseşte în insaponifiabilul uleiului de susan şi dezvoltă o acţiune insecticidă asemănătoare piretroidelor, motiv pentru care se asociază frecvent. Separată mai apoi din rădăcinile speciei *Eleutherococcus senticosus*, a fost iniţial denumită eleuterozida B_4 (fără a avea, după cum se vede, natură glicozidică), pentru ca odată cu determinarea structurii să fie recunoscută ca fiind sesamina.

Arctigenolul ca derivat lignanic al cubebinei se găseşte în rădăcinile de *Arctium lappa* (*Bardanae radix*), contribuind la proprietăţile antivirale şi antidiscratice ale produsului, crescând totodată prin metabolizare intestinală nivelul enterolactonei. Compusul se

regăsește și în *Cnici benedicti herba* unde participă la proprietățile apetisante ale preparatelor, dar și la prevenția unor forme de cancer, ca urmare a transformării sale în enterolactonă.

Leoligina, un alt derivat lignanic cu structură tetrahidrofuran modificată, a fost izolată în ultimele două decenii din rădăcinile de floare-de-colț (*Leontopodium alpinum* Cass.), folosindu-se pentru impregnarea stenturilor la persoanele cărora li se face operație de bypass coronarian sau prin angioplastie coronariană transluminală. În timp, 60% dintre pacienții cu stent pot suferi o ocluzie cauzată de restenoză. Din acest motiv se folosesc frecvent stenturi acoperite cu substanțe care împiedică acest proces (DES – Drug Eluting Stents), dar care trebuie să fie complet netoxice pentru celulele endoteliale. Leoligina este una dintre ele, având avantajul că este lipsită de toxicitate.

Derivați de pinorezinol se găsesc în rădăcinile de valeriană (*Valerianae radix*), dar și în fructele unor specii asiatice de *Forsithia*, contribuind la acțiunea lor imunomodulatoare, antiinflamatoare, hipotensivă și sedativă; tot derivații de pinorezinol imprimă preparatelor obținute din *Eleutherococci radix* acțiunea adaptogenă și imunostimulatoare.

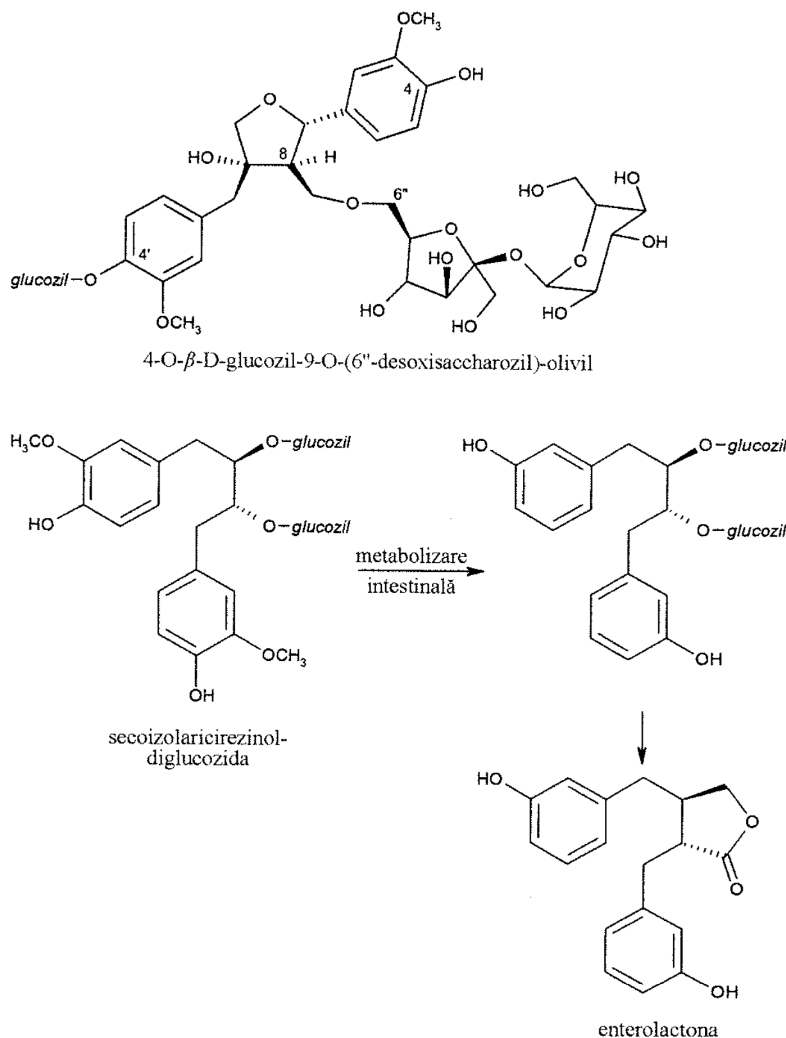


Figura 73. Principalul derivat de olivil din rădăcinile de *Valeriana* și metabolizarea secoizolaricirezinolglucozidei din semințele de in

Dar în rădăcinile de valeriană, pe lângă diepoxilignanele de tip pinorezinol sunt prezente şi monoepoxilignane, aşa-numiţii *derivaţi de olivil* (figura 73), care sunt hidrosolubili şi care contribuie, pe lângă componentele volatile şi valepotriaţi, în mod decisiv la acţiunea sedativă a drogului; mai nou, derivaţi de olivil s-au identificat şi în rădăcinile de *Urtica dioica*, dar pentru aceştia nu există încă studii farmacologice. Revenind la diepoxilignane, ar fi de amintit *azarinina* din compoziţia rizomilor de *Asarum europaeum* L., care posedă o acţiune tuberculostatică dovedită.

După cum deja aminteam, din derivaţi de tip cubebină, cum ar fi *secoizolaricirezinolglucozida* (prezentă în seminţele de in, *Lini semen*), prin metabolizare la nivelul colonului (de enzimele florei intestinale), se formează enterolactona, cu proprietăţi profilactice faţă de dezvoltarea unor cancere de colon sau sân (figura 73).

4.1.5.2. Produse vegetale ce conţin lignane

Podophylli rhizoma, Podophyllinum

Podofilina sau *Podophylli resina* se extrage din organele subterane ale speciei *Podophyllum peltatum L.*, specie exotică, de talie mică, din familia *Berberidaceae*, originară din pădurile umbroase de foioase ale Statelor Unite şi Canadei. Perenă, specia dezvoltă un rizom orientat orizontal în pământ, care atinge până la 1 m lungime.

Rizomii se recoltează toamna, se spală de pământ şi se condiţionează în fragmente lungi de 10 cm, după care se usucă protejat.

La exterior, rizomul uscat are o culoare brun-închisă, în timp ce la interior este alb, cu o fractură cornoasă.

Astăzi, drogul ca atare se foloseşte doar ca materie primă pentru obţinerea podofilotoxinei, extracţia efectuându-se cu etanol, urmată de precipitare cu soluţie de acid clorhidric puternic diluat.

Podofilina rezultată reprezintă o rezină amorfă, de culoare galben-brună până la galben-verzui, care în prezenţa luminii sau a temperaturilor ce depăşesc 25 °C se colorează în brun.

Mirosul este slab caracteristic, iar gustul este uşor amărui.

Atenţie! Atât pulberea vegetală, cât mai ales podofilina sunt puternic iritante atât pentru mucoasa oculară, cât şi pentru cea bucală.

Compoziţie chimică

Rizomii conţin:

- 20-40% *lignane*, podofilotoxina fiind componenta cea mai importantă; aceasta este însoţită de desoxipodofilotoxină, desmetilpodofilotoxină, dehidropodofilotoxină la care se adaugă 5-10% α- şi β-peltatina (figura 74);
- o *fracţiune rezinoasă* cu structura necunoscută denumită podofilol sau podofilorezină;
- *flavonoli*, din care aproximativ 5% cvercetol, kemferol;
- *ceruri*;
- *ulei volatil*.

Interacțiuni medicamentoase/alimentare

Consumul de alcool pe întreg parcursul tratamentului chimioterapeutic duce la intensificarea masivă și chiar periculoasă a efectului alcoolizant al etanolului.

Dozaj

- badijonaj local (pe suprafața condilomului):
  - cu soluție alcoolică 5-25% podofilină;
  - cu suspensie 5-25% podofilină în ulei sau bază grasă;
  - cu soluție alcoolică 0,5% podofilotoxină în etanol.

Zonele adiacente, din jurul condilomului, se protejează prin aplicarea unei folii de plastic sau a unei creme grase, pentru a evita necroza țesutului dermic sănătos.

Badijonările se fac o dată sau de două ori pe săptămână, până ce acestea cad. Nu este voie să se trateze concomitent condiloame care ar putea însuma o suprafață mai mare de 25 cm^2, deoarece există riscul provocării unei intoxicații sistemice.

Eleutherococci radix

Drogul reprezintă organele subterane (rădăcini și rizomi) și bucățile inferioare ale tulpinilor uscate, recoltate de la specia *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim) Maxim., din familia *Araliaceae*, cunoscut sub denumirea de „ginseng siberian" sau „rădăcină de taiga". Specia este un arbust originar din nordul și centrul Chinei, Coreea, Japonia și Rusia siberiană.

Denumirea speciei, *senticosus*, se referă la spinii care acoperă lăstarii tineri.

Drogul și extractele alcoolice au un miros specific, gustul fiind amar și ușor arzător.

Compoziție chimică

Produsul vegetal, oficializat în *Farmacopeea Europeană*, conține:

- *lignane*, cele mai importante fiind (–) – sesamina (= eleuterozida B_4), (+) – siringarezinol-diglucozida (= eleuterozida E = liriodendrina), (+) – siringarezinolmonoglucozida (figura 76);
- *derivați fenilpropanici simpli* – aldehida coniferilică, alcool sinapilic, siringina (= siringozida = eleuterozida B);
- *cumarine*, cum ar fi izofraxidina sau izofraxidin-7-0-glucozida (= eleuterozida B_1).

Conform *Ph. Eur.*, *Eleutherococci radix* trebuie să conțină minimum 0,08% siringină și liriodendrină, altfel drogul se consideră falsificat; se consideră că 30% din produsul comercializat reprezintă falsificări. În realitate, standardizarea în cele două eleuterozide (B și E) nu reprezintă o autentificare a provenienței botanice a materialului vegetal, deoarece rădăcinile și tulpinile lemnoase de *Syringa vulgaris* sau *Globularia alypum* prezintă un model asemănător de fenoli.

În plus, o standardizare în două substanțe din categorii chimice diferite contravine principiului unei determinări cantitative din practica analitică, chiar dacă aceasta este astăzi posibilă prin tehnica HPLC. Ar fi, deci, mai corect să se urmărească o anumită amprentă HPLC (*fingerprint*), deoarece rezultatele care se obțin la determinarea specifică a celor două componente conduce la valori de 0,15-0,25% siringină și 0,10-0,12% liriodendrină în rădăcinile autentice de *Eleutherococcus*.

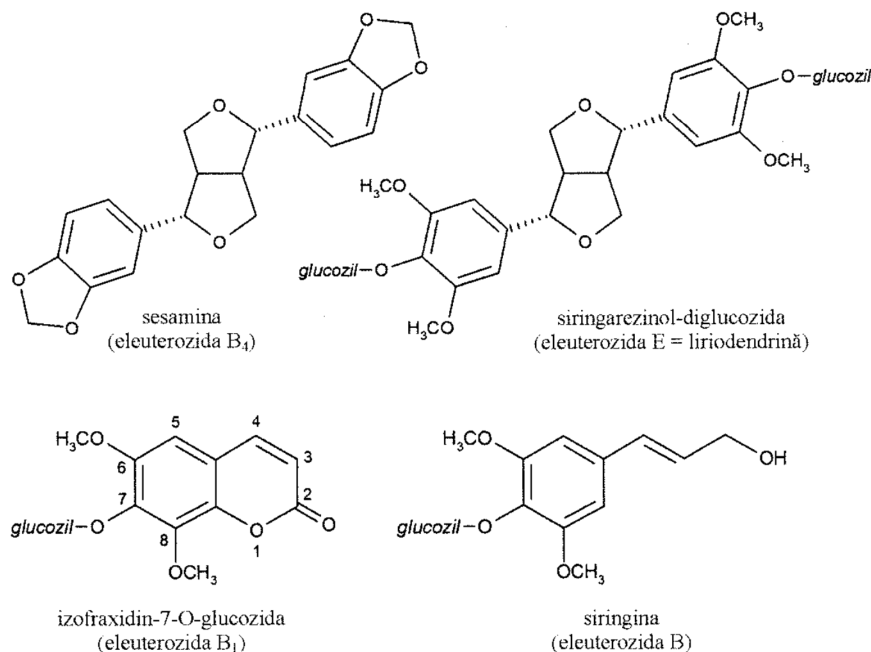


Figura 76. Componente bioactive din rădăcinile de taiga

După cum vedem, eleuterozidele nu reprezintă substanțe aparținând unei singure structuri de bază, ca în cazul ginsenozidelor din rădăcinile de ginseng; eleuterozidele sunt lignane, cumarine și derivați fenilpropanici; în plus, rădăcinile mai conțin:

- *saponine triterpenice*, care au la bază agliconul protoprimulagenolului (figura 77):

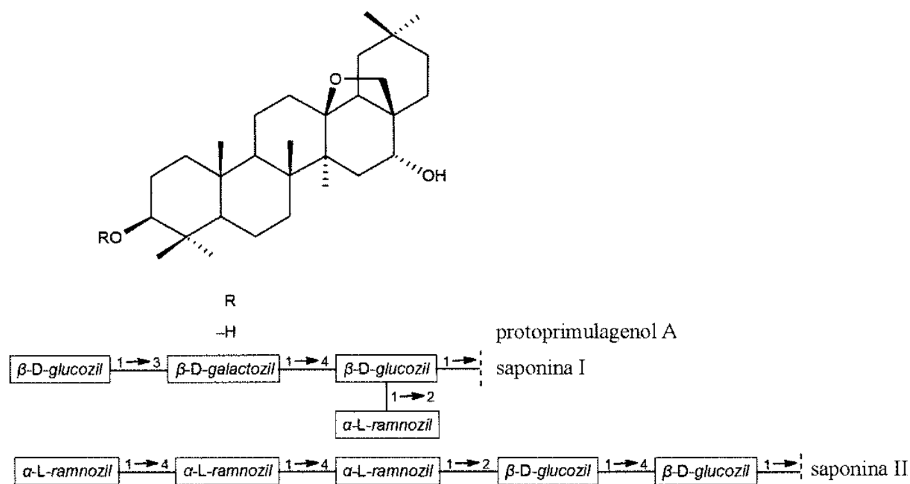


Figura 77. Saponine triterpenice izolate din rădăcinile de *Eleutherococcus*

- *polizaharide*, în principiu gluconi neutri și glucuronoxilani;
- *oze*;
- *steroli.*

Saponinele triterpenice din rădăcinile de taiga diferă şi ele de cele din ginseng, a căror structură derivă de la damaran.

Acţiuni farmacologice, mecanisme de acţiune

Preparatele care conţin extracte din rădăcini de taiga acţionează:

- stimulant;
- anabolizant;
- imunomodulator;
- adaptogen.

Se definesc ca *adaptogene* substanţele sau extractele vegetale care cresc atenţia şi capacitatea de rezistenţă a organismului în cazul epuizării, al unor limitări psihice induse de stres sau al unor nelinişti, care se reflectă asupra sistemului neuroendocrin sau imunitar.

Acţiunea adaptogenă se bazează pe aşa-numitul „sindrom de adaptare" constituit din trei faze: reacţia de alarmă, reacţia de rezistenţă şi stadiul de epuizare. Se presupune că adaptogenul induce:

- o reducere a reacţiei de stres în faza de alarmă,
- lipsa, respectiv întârzierea apariţiei stadiului de epuizare,
- conferind în acest fel o protecţie crescută faţă de factorii de stres nespecific.

Acţiunea adaptogenă, datorată în primul rând *izofraxidinei* şi *glucozidei* sale, precum şi *liriodendrinei*, se instalează prin influenţarea axei hipotalamus-hipofiză-suprarenală şi reglarea nivelului transmiţătorilor care sunt implicaţi în răspunsul pentru stres (proteine de şoc termic, factori de transcripţie FoxO/DAF 16, proteinkinaza JNK1, cortizol şi NO).

Efectul imunomodulator a fost dovedit pentru fracţiunea polizaharidică, ce influenţează în sens pozitiv diverşi factori de apărare ai organismului, la probanzi sănătoşi cărora li s-a administrat extract nivelul seric al cortizolului scăzând (fapt care confirmă şi acţiunea antistres).

La şobolani creşte numărul limfocitelor T şi NK şi activitatea fagocitară.

Tot pe şobolani s-a demonstrat *acţiunea anabolizantă*, componentele cele mai active dovedindu-se a fi liriodendrina şi siringina.

Domenii de indicaţie, utilizări

Se recomandă medicamentele cu *extract standardizat* de *Eleutherococcus*, care se administrează:

- ca tonic şi revigorant în sindromul de oboseală cronică (Chronic Fatigue Syndrome – CFS);
- în stări de epuizare fizică şi psihică;
- în scăderea capacităţii de concentrare;
- în convalescenţă;
- în profilaxia infecţiilor virale;
- pentru activarea, respectiv îmbunătăţirea capacităţilor cognitive.

Contraindicații
Nu se administrează la hipertensivi.

Efecte adverse, interacțiuni medicamentoase
Nu se cunosc.

Dozaj
De preferință medicamente industriale ce conțin extract echivalent la 2-3g/drog/zi; pulberea sau ceaiul sunt mai puțin indicate, putând conține falsificări.

Schisandrae fructus

Drogul provine din medicina tradițională chineză și a pătruns abia în ultimele două decenii în terapeutica europeană.

Produsul reprezintă fructele coapte, recoltate de la „vița chinezească de magnolie = wuweizi", *Schisandra chinensis* (Turez) Baill. din familia *Schisandraceae*, liană răspândită în nordul și nord-estul Chinei și în regiunile adiacente Rusiei și Coreei.

Plantă agățătoare, poate atinge 9 m lungime, producând fructe grupate în ciorchini, toamna, când sunt coapte, bacele cu un diametru de 8-5 cm având o culoare roșie, strălucitoare; în interior se găsesc două semințe.

Specia poartă în chineză și denumirea de „planta celor cinci gusturi", deoarece prin ingerare toate cele cinci gusturi (dulce, acru, amar, sărat, iute) sunt mai intens percepute.

Compoziție chimică
Din cauza faptului că produsul a fost studiat în China încă din anii 1930 în mod haotic, atribuirea denumirilor deseori nu a fost corelată cu o anumită structură chimică, fapt ce a determinat situația în care ne găsim astăzi: aceeași structură poartă trei denumiri diferite (schisandrol A = wuweizialcool A = wuweizchun A).

Fructele conțin:

- *lignane* lipofile (până la 19%) care se găsesc mai ales în insaponifiabilul uleiului din semințe (schisandrina, dezoxischisandrina, gomisina, pregomisina) (figura 78);
- *nortriterpenoide* – preschisanartani, schindilactonele A-C, schintrilactonele A și B, wuweizidilactonele A-F;
- *ulei volatil* cu monoterpenele borneol, 1,8-cineol, citral, p-cineol, sescviterpenoide precum sescvicaren, ylangan, α- și β-chamigren, chamigranal;
- *vitaminele* A, C, E;
- *acizi organici* (acid malic, tartric, citric – mai mult decât în lămâi, acid fumaric);
- *microelemente* – Mn, Zn, Mo, Ni, Ti, Ag, Pb;
- *lipide* – gliceride ale acizilor α-linolenic, β-linoleic și oleic;
- *steroli* – stigmasterol.

După cum se vede, lignanele din wuweizi au o structură modificată față de cele deja prezentate și poartă denumirea generică de schisanterine.

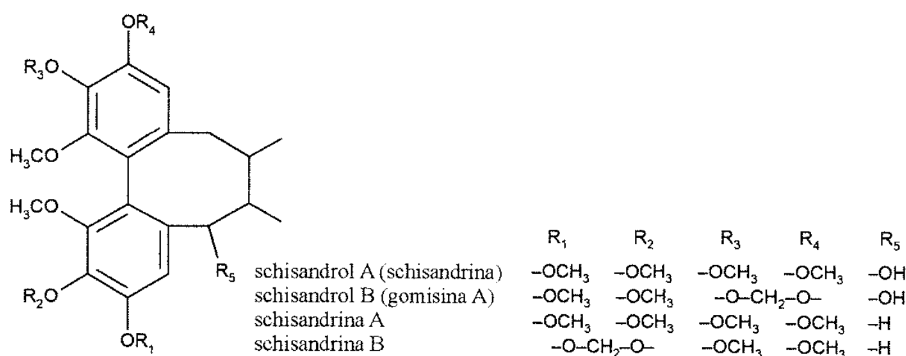


Figura 78. Dibenzo(a,c)ciclooctan-lignane din fructele de *Schisandra chinensis*

Acţiuni farmacologice, mecanism de acţiune

În medicina tradiţională chineză, preparatele care conţin extracte din fructe de *Schisandra* sunt recomandate multor categorii de persoane, fie sănătoase, fie bolnave.

Astfel, sunt apreciate de vânători, deoarece se crede că ar reduce setea, foamea, oboseala, dar şi pentru că îmbunătăţesc vederea pe timpul nopţii; plecând de la această recomandare, în anii '50 ai secolului trecut s-au făcut testări pe soldaţi, ceea ce a dus la o serie de concluzii, care au fost controlate apoi şi în studii clinice. Din păcate, abordarea bolilor este în medicina tradiţională chineză diferită de cercetarea clinică riguroasă şi standardizată din medicina europeană, aşa încât acest tip de studii se află în faza de refacere şi aliniere la cerinţele europene.

Extractelor de *Schisandra* li se atribuie o acţiune:

- antiinflamatoare;
- hepatoprotectoare;
- antihepatotoxică;
- antioxidantă;
- stimulantă, energizantă;
- neuromodulatoare;
- anticarcinogenă.

Ca mecanism de *acţiune antiinflamatoare*, se ştie că extractele:

- inhibă COX-2, eliberarea de PGE2 şi producţia de NO;
- inhibă eliberarea unor mediatori proinflamatori, cum ar fi TNF-α, IL-1 şi IL-6;
- blochează kinazele care reglează transmiterea semnalelor la macrofage.

Acţiunea antistres-adaptogenă se realizează probabil prin mecanisme asemănătoare cu cele descrise pentru *Eleutherococci radix*, rezultatul fiind unul de creştere a rezistenţei organismului la efort fizic, intelectual, crescând toleranţa la frig, căldură, hipoxie. *Sachisandra* creşte totodată activitatea intelectuală, eficienţa, viteza răspunsurilor nervoase reflexe, îmbunătăţeşte claritatea mentală, precizia în mişcare, coordonarea şi capacitatea de muncă, diminuând anxietatea; îmbunătăţeşte memoria de scurtă şi lungă durată, dar şi nivelul bazal de cortizol şi NO.

Totodată, aceasta determină creşterea producţiei de fluide sexuale, motiv pentru care se administrează ca tonic sexual.

Acțiunile antioxidantă, hepatoprotectoare și antihepatotoxică sunt și ele documentate, iar pentru unele lignane (gomisinele A, C, G și N și schisandrinele A și C) s-a stabilit că acestea inhibă activitatea lipid-sintetazei, fapt care se traduce prin inducerea unor *efecte antiproliferative* în cazul anumitor tipuri de tumori.

Domenii de indicație, utilizări

În Europa circulă doar suplimente alimentare care conțin extracte din fructe de *Schisandra*, deseori în asociere cu alte componente.

Medicamentele chinezești trebuie privite cu circumspecție, deoarece în medicina tradițională chineză diagnosticul se stabilește în baza altor principii, dar și din cauza faptului că proveniența botanică a drogului și calitatea unor astfel de produse este incertă.

Ca domenii de utilizare se impun:

- afecțiuni hepatice cronice;
- stări de epuizare fizică/psihică;
- scăderea capacității de concentrare și efort;
- depresie, iritabilitate;
- deficiențe de activitate cognitivă;
- profilactic în Alzheimer;
- convalescență.

Contraindicații

Nu se administrează preparate cu extracte din *Schisandra* în cazul existenței unui ulcer, în sarcină (pot apărea contracții uterine), epilepsie (pot acționa proconvulsivant), alăptare, în stadiul incipient al rubeolei sau tusei.

Efecte adverse

Pot declanșa dureri abdominale, inapetență, până la anorexie, urticarie, hipersecreție gastrică.

Interacțiuni medicamentoase

Extractele sunt inhibitori enzimatici, inhibând izoenzima CYP 450 $3A_4$, motiv pentru care nu se administrează pacienților care iau derivați warfarinici, paclitaxel sau extracte de *Ginkgo biloba*, deoarece metabolizarea lor intrahepatică se face defectuos.

Nu se asociază medicației vasoconstrictoare sau simpatomimetice, deoarece se poate declanșa hipertensiune severă.

Antagonizează efectul stimulant al cafeinei (și al amfetaminelor) și potențează acțiunea sedativă a unor medicamente.

La diabetici se administrează cu urmărirea glicemiei, extractul având un oarecare efect hipoglicemiant.

Dozaj

Se administrează de preferință preparate standardizate care conțin extract; se poate administra echivalentul a 1,5-6 g fructe/zi.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Utilizarea produsului şi a extractelor din acesta este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la specii de *Solidago* sau alte specii din familia *Asteraceae* şi în afecţiuni cardiace şi renale, unde este necesar un aport redus de fluide. De asemenea, nu se recomandă administrarea la copiii sub 12 ani, în sarcină şi alăptare.

Reacţiile adverse raportate includ tulburări gastrointestinale minore.

Interacţiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

Infuzia se prepară din 3-4 g produs vegetal mărunţit, peste care se aduc 150 ml de apă la fierbere. După 10 minute de repaus se strecoară. Se consumă zilnic 2-4 infuzii.

Tinctura se administrează în doze de 0,5-2 ml × 3/zi, iar *extractul uscat*, 350-450 mg × 3/zi. La folosirea sa ca diuretic, se recomandă administrarea concomitentă a minimum 2 l lichid/zi. Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni.

4.1.6.3. Flavonoide pure de uz terapeutic

Rutozida

Cunoscută sub denumirea de 3′,4′,5,7-tetrahidroxi-flavon-3-rutinozidă sau soforină, rutozida este o flavonol-3-*O*-glicozidă formată prin cuplarea cvercetolului cu o dizaharidă, rutinoza [α-L-ramnopiranozil-(1→6)-β-D-glucopiranoza] (figura 88).

Alături de *Sophora japonica* L., cele mai bogate surse vegetale pentru extracţia industrială a rutozidei sunt, de exemplu:

- *Fagopyrum esculentum* Moench (hrişca) (2-8%);
- *Dimorphandra mollis* Benth. (specie de origine braziliană);
- *Eucalyptus macrorhyncha* F. Muell Benth. (10%).

Alte surse importante de rutozidă includ specii precum: *Ruta graveolens* (virnanţ), *Hypericum perforatum* (sunătoare), *Ginkgo biloba*, *Tilia sp.* (tei), *Crataegus sp.* (păducel), *Sambucus nigra* (soc) şi *Malus pumila* (măr).

Se prezintă ca o pulbere cristalină galbenă sau galben-verzuie. Se solubilizează în metanol, etanol sau dimetilsulfoxid, este foarte greu solubilă în apă şi practic insolubilă în clorură de metilen. Se dizolvă în soluţii de hidroxizi alcalini.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Pentru rutozidă a fost descrisă o varietate largă de efecte biologice, printre care cele mai consistent susţinute de studii sunt proprietăţile:

- antioxidante;
- anticarcinogenice;
- capilaroprotectoare (factor P);
- antidiabetice;
- antiinflamatoare;

- antihipertensive;
- antialergice;
- antitrombotice;
- antimicrobiene;
- neuroprotectoare.

Au fost sugerate diferite mecanisme de acţiune pentru unele dintre acestea, dar trebuie avut în vedere că proprietăţile farmacologice ale rutozidei sunt încă subiect de investigaţie. În plus, nu toate acţiunile evidenţiate *in vitro* au putut fi transpuse în practica clinică, profilul farmacocinetic al rutozidei intervenind major în acest sens. Elucidarea mecanismelor de acţiune, identificarea posibilităţilor de aplicabilitate clinică, surmontarea problemelor determinate de biodisponibilitatea redusă a rutozidei sunt câteva dintre obiectivele urmărite în studiile actuale.

Proprietăţile *capilaroprotectoare* ale rutozidei sunt cele mai bine caracterizate, susţinând de fapt indicaţiile sale terapeutice curente. Rutozida îmbunătăţeşte funcţionalitatea capilarelor prin creşterea rezistenţei pereţilor şi scăderea permeabilităţii capilare cu diminuarea difuziunii interstiţiale. *Mecanismele de acţiune* sunt cele prezentate la partea de generalităţi.

În *afecţiunile intestinale inflamatorii*, rutozida s-a dovedit a fi mai activă comparativ cu agliconul său, cvercetolul. Beneficiile terapeutice apar în principal prin inhibarea activării NF-kB induse de TNF-α. Alte ţinte farmacologice proinflamatorii ce sunt modulate de rutozidă includ calea de semnalizare p38MApK, enzimele COX-2, mieloperoxidaza şi nitric oxid sintaza inductibila (i-NOS), citokina IL-6.

Rutozida *ameliorează disfuncţiile neurologice*, ca şi cele vasculare ori pancreatice, parţial şi prin efectele sale antiinflamatoare.

Proprietăţile antimicrobiene ale rutozidei se exprimă direct prin inhibarea creşterii diferitelor tulpini microbiene datorită afectării sintezei proteinelor şi integrităţii peretelui celular, dar şi indirect prin sinergism cu antibioticele şi supresia virulenţei bacteriene.

Studiile experimentale au demonstrat că rutozida poate avea un *efect favorabil în rinitele alergice* prin:

- suprimarea acţiunii unor chemokine şi a proteinei inflamatoare pentru macrofage (MIP)-2;
- reglarea nivelului factorului endotelial de creştere (VEGF);
- reducerea activării caspazei-1.

Rutozida ameliorează simptomatologia din unele *afecţiuni alergice cutanate* (dermatita atopică, dermatita de contact) induse experimental la rozătoare prin :

- inhibarea infiltrării mastocitelor şi eliberării de histamină, precum şi a
- diminuării nivelurilor serice de citokine proinflamatorii (IL-4, -5, -17, TNF-α).

Administrarea cronică a rutozidei la şobolani cu *diabet* indus cu streptozotocină determină scăderea nivelurilor plasmatice ale glucozei, hemoglobinei glicate, peptidei-C reactive, creşterea nivelului de insulină şi refacerea conţinutului în glicogen şi enzime glicolitice, precum şi diminuarea infiltratului gras al celulelor pancreatice. În plus, rutozida oferă protecţie faţă de toxicitatea hepatică, cardiacă şi renală indusă de agentul diabetogenic. Totodată, flavonoida stimulează captarea glucozei în muşchiul solear, efect mediat prin activarea proteinkinazei II dependente de calciu/calmodulină.

Numeroase studii *in vitro* şi *in vivo* au evidenţiat că rutozida blochează ciclul celular, dezvoltă efecte apoptotice, antiproliferative şi antiangiogenice în diferite tipuri de cancer (pulmonar, hepatic, colon, sân). Compusul manifestă un *potenţial chemopreventiv* important, sugerat de studiile pe diferite modele experimentale animale, susţine terapia cu iod radioactiv în cancerul tiroidian şi creşte eficacitatea terapeutică a unor agenţi clasici antitumorali (fluorouracil, oxiplatina) la utilizarea combinată.

Domenii de indicaţie

Rutozida se indică în:

- fragilitate capilară şi hemoragii;
- boli infecţioase însoţite de creşterea permeabilităţii capilarelor;
- pentru combaterea diatezelor hemoragice;
- hipertensiune arterială;
- insuficienţă venoasă;
- boala varicoasă;
- hemoroizi;
- hemoptizii.

De cele mai multe ori, în produsele farmaceutice se asociază cu vitamina C pentru optimizarea efectului terapeutic. Rutozida protejează vitamina C de oxidare, potenţându-i efectele. Se poate administra intern sau topic.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Nu se administrează în caz de hipersensibilitate la produs, iar în sarcină şi alăptare se foloseşte doar la recomandarea medicului.

Interacţiuni medicamentoase

Rutozida creşte absorbţia paclitaxelului la administrarea concomitentă. De asemenea, la administrarea sa pe o perioadă mai lungă de patru săptămâni, efectul glicozidelor cardiotonice, antihipertensivelor sau antiinflamatoarelor nesteroidiene asociate poate creşte.

Dozaj

În mod obişnuit, se administrează *oral* 120-240 mg/zi, divizate în trei prize. Există şi referinţe bibliografice care menţionează doze de 500 mg rutozidă/zi şi chiar mai mult, administrate pe o perioadă de până la şase luni, dar aceasta nu se aplică şi femeilor însărcinate sau celor care alăptează.

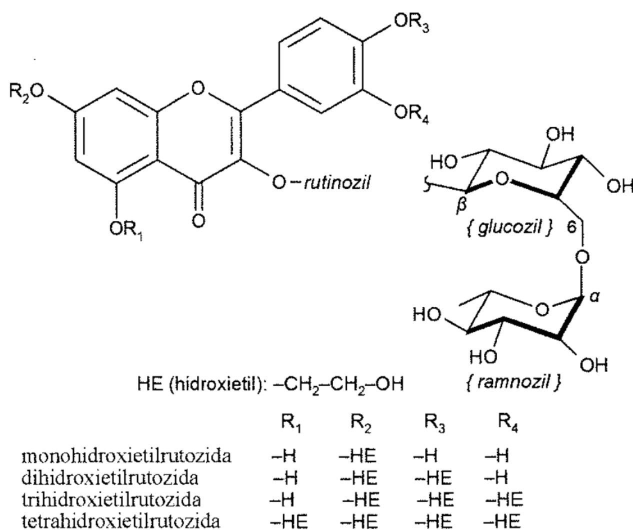
Preparatele *topice* cu 2% rutozidă se aplică prin masaj uşor de două ori pe zi.

Hidroxietilrutozide

Sunt derivaţi semisintetici ai rutozidei obtinuţi prin hidroxietilarea acesteia. Mai sunt cunoscute şi sub denumirea de [*O*-(b-hidroxietil)-rutozide] sau oxerutine.

În practica clinică se foloseşte un amestec standardizat de mono-, di-, tri- şi tetrahidroxietilrutozide. Trihidroxietilrutozida (figura 107) este componentul principal, putând ajunge să reprezinte şi 80% din amestecul total.

Spre deosebire de rutozidă, au avantajul unei mai bune solubilităţi în apă, astfel încât pot fi utilizate şi la administrarea parenterală.



	R_1	R_2	R_3	R_4
monohidroxietilrutozida	-H	-HE	-H	-H
dihidroxietilrutozida	-H	-HE	-HE	-H
trihidroxietilrutozida	-H	-HE	-HE	-HE
tetrahidroxietilrutozida	-HE	-HE	-HE	-HE

Figura 107. Hidroxietilrutozide

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Hidroxietilrutozidele acţionează în principal asupra endoteliului microvascular prin:

- reducerea permeabilităţii şi a edemului;
- ameliorarea microperfuzării şi a microcirculaţiei;
- efecte antioxidante şi antiiflamatoare.

Mecanismele *vasculare* sunt prezentate la partea generală despre flavonoide.

La subiecţi sănătoşi sau pacienţi cu insuficienţă venoasă cronică, edem idiopatic sau microangiopatie diabetică, doze unice de hidroxietilrutozide (0,3-1g oral sau i.v.) reduc rata de filtrare capilară. În plus, doze orale de 1-3 g/zi ameliorează parametrii de perfuzare microvasculară şi reduc formarea edemelor la pacienţi cu insuficienţă venoasă cronică. O ameliorare semnificativă a simptomatologiei a fost înregistrată şi la pacientele cu varice sau hemoroizi postsarcină.

Hidroxietilrutozidele ameliorează elasticitatea eritrocitară redusă la pacienţii care au suferit o intervenţie de schimbare de valvă cardiacă şi reduc afectarea microvasculară indusă de radioterapie.

Domenii de indicaţie

În terapie, hidroxietilrutozidele se indică curent în:

- insuficienţa venoasă cronică;
- boala hemoroidală;
- retinopatie diabetică;
- limfedeme.

Se administrează oral sau topic.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Hidroxietilrutozidele nu se administrează în primele trei luni de sarcină şi în caz de hipersensibilitate la produs. Nu se recomandă folosirea în timpul alăptării.

În general, hidroxietilrutozidele sunt bine tolerate. Cel mai frecvent au fost raportate tulburări gastrointestinale (diaree, iritaţii gastrice), ameţeli, erupţii cutanate şi prurit, dar acestea sunt moderate şi tranzitorii.

Dozaj

În funcţie de afecţiune, se recomandă următoarele doze pentru hidroxietilrutozide:

- insuficienţa venoasă, hemoroizi: 0,9-1,2 g/zi, *oral*;
- limfedeme: 3 g/zi, *oral*;
- retinopatie diabetică: 1,2-2,4 g/zi, *oral*;
- afectarea cutanată/mucoaselor asociată radioterapiei: 0,6-2 g/zi, *oral*.

Atenuarea simptomelor se produce după circa două săptămâni.

Preparatele *topice* cu 2% oxerutine se aplică de două ori pe zi prin masaj uşor. Se pot aplica şi sub bandaje ocluzive sau ciorapi cu compresie gradată.

Citrusbioflavonoide

Constau din mai mult de 60 de compuşi incluşi în următoarele categorii de flavonoide: flavanone, flavone, flavonoli, flavone polimetoxilate şi antociani, ultimii compuşi fiind prezenţi doar în portocalele roşii. Se extrag din pericarpul şi pulpa fructelor diferitelor specii de citrice (*Citrus sp.* din familia *Rutaceae*).

Flavanonele sunt derivaţii specifici, reprezentând circa 95% din totalul flavonoidelor. Conţinutul în flavanone este mai mare în fructul întreg comparativ cu sucul ca atare. Aceşti compuşi se întâlnesc ca agliconi liberi, dar cei mai mulţi se găsesc sub formă de *C*- sau *O*-glicozide, acestea din urmă fiind clasificate ca neohesperidozide şi rutinozide.

Neohesperidozidele, ce includ naringina (figura 85), neohesperidina şi neoericitrina, prezintă un gust foarte amar şi se întâlnesc în special în fructele de *Citrus x paradisi* (grepfrut), *Citrus bergamia* (bergamotă) şi *Citrus x aurantium* (portocal amar).

Rutinozidele, precum eriocitrina, hesperidina (figura 85), narirutina, diosmina (figura 108) şi izorhoifolina, sunt insipide şi predomină în fructele de *Citrus x sinensis* (portocal dulce), *Citrus limon* (lămâi), *Citrus reticulata* (mandarin) şi *Citrus bergamia*.

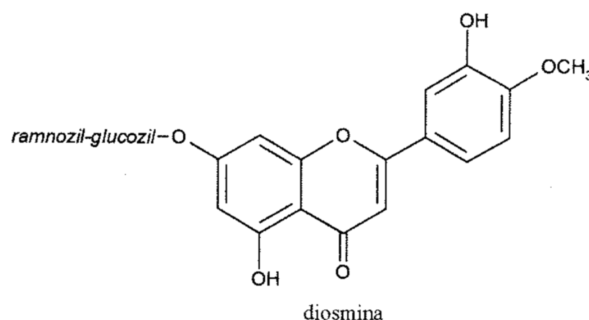


Figura 108. Componentă rutinozidică a fructelor citrice

Grupul *flavonelor* este format din apigenol, luteol şi crizol, în timp ce *derivaţii polimetoxilaţi* caracteristici sunt nobiletina, sinensetina (figura 86) şi tangeritina. Se întâlnesc îndeosebi în portocale, lămâi şi mandarine.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Cele mai importante efecte biologice evidenţiate pentru aceşti compuşi sunt:

- capilaroprotectoare şi vasoprotectoare;
- chemopreventive în cancer şi antitumorale;
- antioxidante;
- antiinflamatoare;
- cicatrizante;
- hipolipemiante şi antiaterosclerotice;
- antimicrobiene;
- antiagregant plachetare.

La *nivel vascular*, citrusbioflavonoidele (hesperidina, diosmina) intervin prin următoarele acţiuni:

- venotonică;
- antiedematoasă;
- ameliorarea microcirculaţiei şi a parametrilor hemoreologici ai sângelui;
- creşterea drenajului limfatic;
- protejarea endoteliului vascular.

Mecanismele vasoprotectoare implică:

- reducerea capacitanţei şi distensibilităţii venoase prin îmbunătăţirea tonusului venos la pacienţi cu grade variate de insuficienţă venoasă. Se asigură o normalizare a fluxului sanguin şi o oxigenare superioară a acestuia. Efectele se bazează pe abilitatea citrusflavonoidelor de a prelungi activitatea noradrenalinei parietale şi de a diminua staza venoasă;
- diminuarea ratei anormale a filtrării capilare la pacienţi cu insuficienţă venoasă cronică;
- îmbunătăţirea semnificativă a rezistenţei capilare;
- îmbunătăţirea microangiopatiei limfatice asociată cu insuficienţa cronică venoasă la pacienţi cu afectare severă/fără ulceraţie activă, diminuarea presiunii intralimfatice şi creşterea numărului de capilare limfatice funcţionale;
- inhibarea creşterii permeabilităţii microvasculare indusă de bradikinină sau ischemie;
- îmbunătăţirea reactivităţii microvasculare şi a densităţii capilare funcţionale după ischemie;
- ameliorarea stazei capilare prin creşterea velocităţii eritrocitelor în capilare;
- reducerea expresiei markerilor plasmatici ai activării endoteliale în leucocitele umane ale pacienţilor cu insuficienţă venoasă cronică;
- inhibarea adeziunii leucocitare şi/sau a migrării acestora. Diminuarea activării leucocitelor este asociată cu o reducere a activării plachetare şi a sistemului complement, ducând la o rată mică de eliberare a histaminei şi la scăderea afectării endoteliale leucocitar-dependente;
- protejarea celulelor endoteliale faţă de procesul de peroxidare lipidică;
- inhibarea sintezei de prostaglandine şi de radicali liberi, cu o acţiune favorabilă asupra complicaţiilor disfuncţiilor microcirculatorii;
- inhibarea activităţii metaloproteinazelor ce degradează elastina şi colagenul din peretele vascular.

Efectele antiinflamatoare ale acestor compuşi sunt datorate abilităţii lor de a influenţa enzime şi mediatori biologici implicaţi în generarea răspunsului inflamator. Astfel, principalele *mecanisme de acţiune* în acest sens sunt:

- inhibarea activităţii enzimelor COX-2, iNOS, inclusiv prin interferarea expresiei lor la nivel transcripţional;
- diminuarea eliberării citokinelor proinflamatoare TNF-α, IL-1b, 2, -4 şi -6 prin suprimarea anumitor enzime-cheie din calea de semnalizare celulară MAPK;
- reducerea producţiei metaloproteinazelor matriceale (MMP-1, MMP-3).

Studiile epidemiologice au demonstrat că există o relaţie de inversă proporţionalitate între consumul regulat de citrice şi incidenţa bolilor cardiovasculare şi a aterosclerozei. Diferite citrusbioflavonoide (hesperidina, hesperitina, naringina, naringenina, flavone polimetoxilate) intervin în patogeneza plăcii ateromatoase şi inhibă formarea sa.

Acţiunea *antiaterosclerotică* este favorizată prin:

- efecte hipolipemiante. Se realizează prin reducerea concentraţiilor serice şi hepatice ale colesterolului, trigliceridelor şi lipoproteinelor LDLc. Citrusflavonoidele diminuează activitatea unor enzime importante în sinteza colesterolului şi a esterilor săi (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductaza şi acil-CoA colesterol-aciltransferaza), dar intervin şi în formarea plăcii de aterom;
- inhibarea formării şi migrării anormale a celulelor musculare netede din peretele vascular, proces important în patogeneza aterosclerozei şi restenozei;
- efecte antitrombotice. Mecanismele principale implică inhibarea sintezei de tromboxani (TXA2), reducerea producţiei de leucotriene din seria 4, creşterea nivelului de prostaciclină endotelială şi suprimarea activării căilor de semnalizare celulară Akt şi MAPKs.

Pentru citrusbioflavonoide a fost evidenţiată o *acţiune antiproliferativă* în diferite tipuri de cancer, precum: colon, sân, pulmonar, hepatic, prostată, melanom şi leucemie. Deşi neelucidate, *mecanismele* sugerate ar implica multiple efecte referitoare la:

- blocarea ciclului celular;
- inhibarea angiogenezei şi a metastazării;
- protecţia faţă de afectarea oxidativă a ADN;
- inactivarea carcinogenilor.

În plus, aceşti compuşi pot potenţa activitatea antitumorală a medicaţiei convenţionale.

Domenii de indicaţie

Se folosesc pure sau în diferite combinaţii cu vitamina C, rutozidă, ruscozide, vincamină sau papaverină. Se recomandă în:

- insuficienţa venoasă cronică;
- fragilitate capilară;
- insuficienţa limfatică;
- boala hemoroidală;
- metroragii datorate dispozitivelor intrauterine.

În stadii avansate ale afecțiunilor pot fi folosite în conjuncție cu alte abordări terapeutice: scleroterapie, intervenții chirurgicale sau terapie de compresie.

Contraindicații și efecte adverse

Nu se administrează în caz de hipersensibilitate la produs, iar în sarcină și alăptare se folosesc doar la recomandarea medicului.

Interacțiuni medicamentoase

Alături de furanocumarine, componentele flavonoidice de tip naringina din sucul de grepfrut sunt responsabile de potențialul important de interacțiune al acestui produs cu diferite medicamente.

Mecanismele majore ce stau la baza interacțiunilor în acest caz constau în inhibarea sistemului enzimatic CYP450 (în principal CYP3A4) și a activității transportorului membranar glicoproteina P, cu creșterea în consecință a efectelor și a toxicității medicamentelor ce sunt substrat pentru acestea (blocante ale canalelor de calciu, statine, antiretrovirale, ciclosporina, eritromicina, cisaprid, alprazolam, astemizol, carbamazepina, citostatice, corticosteroizi, heterozide digitalice).

Dozaj

Se administrează în mod obișnuit *per os* în doze de 1 g/zi, timp de opt săptămâni. Doze mai mari (2 g/zi sau chiar mai mult) se indică în tratamentul crizelor acute hemoroidale.

4.1.6.4. Produse vegetale care conțin flavanolignane

Silybi marianae fructus

Sunt fructele recoltate de la specia *Silybum marianum* (L.) Gaertn., sin. *Carduus marianus* L. din familia *Asteraceae*, denumită popular armurariu sau scaiul Sfintei Marii. Produsul se regăsește în literatură și sub denumirea de *Cardui mariae fructus*.

Armurariul este o plantă erbacee de cultură, anuală sau bianuală, înaltă de 1-1,5 m și robustă. Prezintă frunze alterne, sesile, ovat-alungite, marmorate cu alb și spinoase. Florile liliachii sunt tubuloase și sunt grupate în antodii mari.

Fructele sunt achene alungit-obovate ce se recoltează de obicei fără papus. Suprafața externă a fructelor este netedă, strălucitoare. Sunt de culoare galben-brună, cu gust amărui și lipsite de miros. Recoltarea se realizează când 60-70% din inflorescențe sunt uscate, înainte de a se desface și de a elibera fructele, acestea fiind ușor luate de vânt.

Compoziție chimică

Principalii componenți ai *fructelor* de armurariu sunt:

- *flavanolignanele* (1,5-3%), cunoscute sub denumirea de *silimarină*. Acesta este un amestec complex format predominant din *silibina* sau silibinina (50-60%), izosilibina (5%), *silicristina* (circa 20%) și *silidianina* (aproximativ 10%) (figura 109). Totodată, în compoziția sa au fost identificați și dezoxiderivați ai izosilibinei (silandrina), silidianinei (silimonina) și silicristinei, precum și tri- și pentameri ai silibinei.

Conform cerinţelor *Ph. Eur.*, produsul vegetal trebuie să conţină cel puţin 1,5% silimarină exprimată în silibină;

- *flavonoidele*, reprezentate îndeosebi de flavone (apigenol, eriodictiol, crizoeriol), flavonoli (cvercetol, kemferol) şi flavanonoli (taxifolina [2%], dihidrokemferol);
- *uleiul gras* (20-30%), ce conţine în principal gliceride ale acizilor linoleic (35-55%), oleic (24-30%), palmitic (8-12%), linolenic (3-7%) şi behenic (3-9%);
- *fitosterolii* (0,2-0,6%): β-sitosterol, campesterol, stigmasterol;

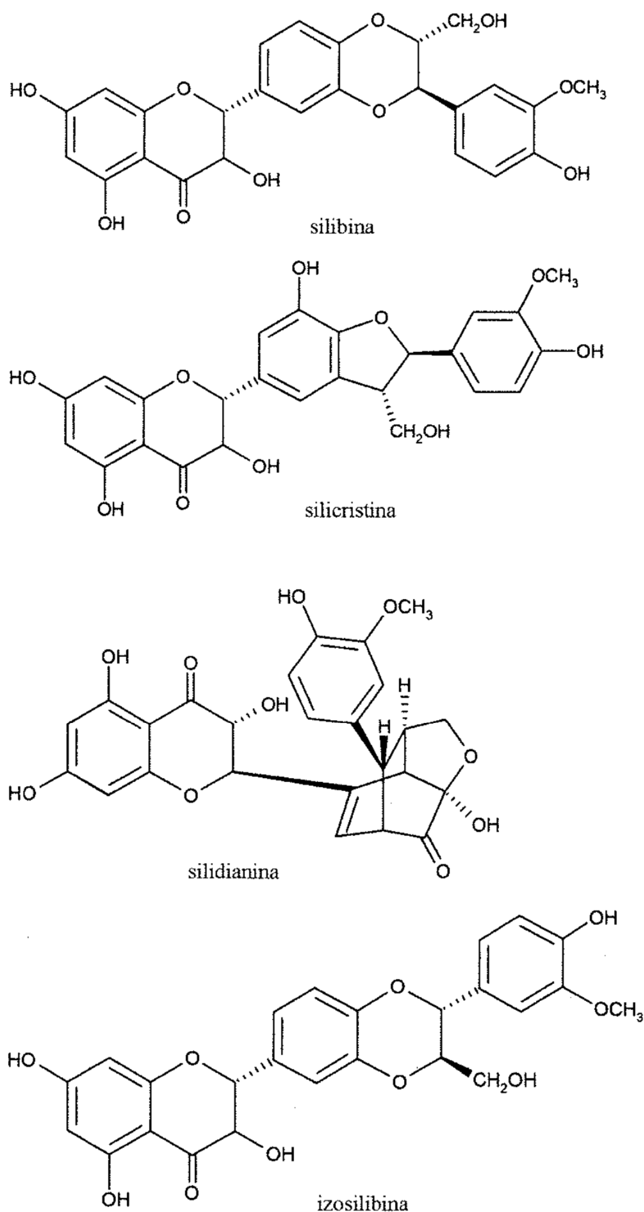


Figura 109. Componente majore ale silimarinei

- *proteine* (25-30%);
- *alţi derivaţi*: alcool dehidroconiferilic, 5,7-dihidrocromona, ulei volatil, mucilagii, tocoferoli (0,038%), oze.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Prin conţinutul de silimarină, fructele de armurariu reprezintă un hepatotrop valoros. Numeroase studii au evidenţiat pentru diferite extracte uscate din fructele de armurariu standardizate în 70-80% silimarină (în mod obişnuit RDE = 36-44:1, solvent acetat de etil sau acetonă; RDE = 60-70:1 sau 35-40:1, solvent etanol) proprietăţi *hepatoprotectoare* şi *hepatoregeneratoare* semnificative. Silibina este cel mai activ component al silimarinei.

Studii *in vitro* folosind hepatocite izolate au evidenţiat proprietăţile protectoare ale silimarinei şi ale unora dintre componenţii săi faţă de afectarea indusă de diferite substanţe citotoxice. De asemenea, *in vivo*, pe *modele experimentale de hepatotoxicitate* acută şi cronică indusă de hepatotoxine diverse (tetraclorura de carbon, alcool, paracetamol, D-galactozamina, tioacetamida, metale grele, azatioprina, indometacina, micotoxine precum amanitina şi faloidina din *Amanita phalloides*), silimarina şi silibina acţionează *hepatoprotector* prin:

- normalizarea nivelurilor serice ale transaminazelor şi ale fosfatazei alcaline;
- prevenirea sau atenuarea modificărilor induse de stresul oxidativ;
- prevenirea apariţiei modificărilor cirotice;
- efecte antifibrotice;
- efecte anticolestatice.

O activitate protectoare a fost demonstrată şi în cazul injuriilor hepatice induse de ischemie, radiaţiile gama sau agenţi virali. Tot *in vivo*, la rozătoare, pe modele de hepatectomie parţială, pretratamentul cu silimarină determină efecte hepatoregeneratoare prin stimularea sintezei de ARN şi a proteinelor.

Cele mai multe dintre studiile *clinice* realizate la pacienţi cu afectare hepatică de diverse etiologii şi severitate variabilă au evidenţiat o eficienţă hepatoprotectoare a tratamentului cu silimarină sau silibină prin:

- reducerea clinic relevantă a nivelurilor serice ale bilirubinei totale şi ale enzimelor hepatice care sunt markeri ai injuriei hepatocelulare (AST, ALT);
- îmbunătăţirea valorilor unor parametri biochimici care reflectă răspunsul antioxidant al organismului;
- ameliorarea funcţionalităţii ficatului şi prevenirea modificărilor morfologice ale hepatocitelor;
- reducerea unor markeri ai fibrinogenezei hepatice (peptida procolagen tip III);
- creşterea ratei de supravieţuire la pacienţii cu ciroză alcoolică şi nonalcoolică, cu un procentaj mai mare în primul caz;
- diminuarea incidenţei complicaţiilor la pacienţii cirotici;
- ameliorarea simptomatologiei la pacienţi cu hepatite acute;
- reducerea peroxidării lipidice a membranelor hepatocitelor şi modificărilor aferente la administrarea prelungită a psihoticelor de tip butirofenone şi fenotiazine;
- reducerea incidenţei de carcinom hepatocelular.

În plus, la pacienţii cirotici cu diabet, reducerea peroxidării lipidice a membranelor hepatocitelor şi a rezistenţei la insulină sub acţiunea silimarinei poate îmbunătăţi controlul metabolic şi poate reduce necesităţile de insulină endogenă în cazul respectivilor pacienţi.

Proprietățile *hepatoprotectoare* ale silimarinei sunt o consecință a unei activități multifuncționale și multitarget, ce presupune efecte:

- antioxidante;
- de reglare a permeabilității membranei hepatocitelor;
- antiinflamatoare;
- imunomodulatoare;
- antifibrotice;
- de stimulare a biosintezei de proteine și a regenerării hepatice;
- citoprotectoare;
- antivirale;
- anticolestatice.

Mecanismele de acțiune *antioxidantă* implică în principal:

- neutralizarea speciilor reactive de oxigen;
- diminuarea peroxidării lipidice;
- chelatarea ionului feros în exces;
- prevenirea depleției glutationului hepatic;
- restabilirea și intensificarea activității enzimelor antioxidante endogene (CAT, SOD, GPx);
- inducerea expresiei Nrf2 [*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*], un reglator important al rezistenței celulare la acțiunea oxidanților și stresului oxidativ.

Silimarina are o acțiune reglatoare asupra permeabilității membranei celulare și mitocondriale în asociere cu o creștere a stabilității membranei hepatocitare. Poate preveni absorbția toxinelor și transportul lor în hepatocite prin modificarea proprietăților fizice ale membranei celulare externe. Silimarina poate interacționa direct cu componentele membranei celulare pentru a preveni orice anomalii în conținutul fracțiunilor lipidice responsabile cu menținerea fluidității normale a acesteia, diminuând, spre exemplu, rata de *turnover* a fosfolipidelor.

În ceea ce privește activitatea *antiinflamatoare* cu diminuarea inflamației hepatice, aceasta se exercită în principal prin:

- inhibarea activității 5-LOX cu reducerea sintezei de leucotriene (în special LTB4);
- inhibarea activării intrahepatice a NF-kB;
- prevenirea sintezei de citokine proinflamatorii (TNF-α, IFN-α, IL-2, IL-6, IL-4);
- stimularea eliberării IL-10 cu rol antiinflamator;
- inhibarea producției NO;
- inhibarea expresiei moleculelor de adeziune celulară (E-selectina);
- inhibarea COX-2.

În hepatitele virale, silimarina acționează prin atenuarea cascadei inflamatorii induse de infecția virală. În mod deosebit, în hepatita indusă de virusul hepatic C, silimarina prezintă și un efect direct *antiviral*, prin blocarea aderării și pătrunderii virusului în celulă.

Efectul *antifibrotic* se realizează prin mecanisme ce presupun:

- inhibarea transformării celulelor stelate în miofibroblaști și reducerea depozitelor de colagen;
- reducerea expresiei genice a constituenților matriței extracelulare;

- reducerea expresiei factorului de creştere TGF-β (*transforming growth factor beta*);
- diminuarea conţinutului hepatic în α-hidroxiprolină;
- reducerea expresiei procolagenului α-1 şi a TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase-1*), ce favorizează fibroza în celula hepatică afectată.

Efectul de stimulare al biosintezei hepatice de proteine demonstrat pentru silimarină şi silibină prezintă implicaţii terapeutice importante pentru refacerea hepatocitelor afectate şi restabilirea funcţiilor normale ale ficatului. Mecanismele probabile ale efectului *hepatoregenerator* se bazează pe:
- stimularea ARN-ului polimerazei I;
- stimularea ratei de sinteză a ARN-ului ribozomal;
- stimularea formării rapide de ribozomi;
- stimularea sintezei de proteine.

Foarte important este faptul că silimarina nu intervine asupra sintezei de proteine în cazul ţesutului hepatic sănătos şi nici nu creşte rata de regenerare a ţesutului malign. Totodată, se pare că silimarina este în general mai eficientă dacă se administrează în scop profilactic comparativ cu utilizarea în scop curativ.

Recent, silimarina şi silibina au atras atenţia şi datorită unor alte proprietăţi biologice, evidenţiate în studiile experimentale. Acestea includ în special efecte:
- chemopreventive şi anticancerigene;
- neuroprotectoare;
- hipocolesterolemiante;
- nefroprotectoare;
- cardioprotectoare;
- fotoprotectoare.

Produsul vegetal prelucrat sub formă de extracte apoase dezvoltă doar efecte coleretic-colecistokinetice, deoarece constituenţii silimarinei nu se extrag în apă, fiind lipofili.

Domenii de indicaţie

Indicaţiile terapeutice curente ale silimarinei şi extractelor din armurariu standardizate în silimarină (cel puţin 70% din care 30% silibina) includ în principal:
- profilaxia şi tratamentul hepatitelor toxice sau afecţiunilor hepatice pe fond metabolic;
- steatohepatitele alcoolice şi non-alcoolice;
- hepatopatiile latente;
- hepatitele;
- bolile hepatice degenerative cronice;
- disfuncţiile hepatice de diferite etiologii.

Silimarina şi silibina se caracterizează printr-o biodisponibilitate mică la oameni; astfel, după administrare orală, doar 20-50% din silimarină se absoarbe. În acest sens, cercetările au urmărit şi o ameliorare a profilului farmacocinetic al silimarinei cu creşterea biodisponibilităţii sistemice. Derivaţii silibinei obţinuţi plecând de la aceste cerinţe

prezintă indicații particulare. Prin complexarea silibinei cu fosfatidilcolina s-a obținut un derivat lipofil (Silipide®) cu o biodisponibilitate orală de circa 4,6 ori mai mare față de cea a silimarinei și care are drept indicație majoră ciroza hepatică.

De asemenea, modificarea moleculei silibinei prin esterificarea sa cu anhidrida succinică a condus la obținerea unui derivat cu hidrofilie crescută, și anume hemisuccinatul disodic al silibinei (silibinin-C-2',3-dihidrogen succinat). Acesta se administrează intravenos în intoxicațiile cu *Amanita phalloides*, fiind necesară inițierea terapiei cât mai rapid posibil după ingerarea toxicului, pentru creșterea ratei de supraviețuire.

Extractele apoase din fructele de armurariu se recomandă în tratamentul disfuncțiilor biliare.

Totodată, extractele din *Cardui mariae fructus* intră în componența unor preparate recomandate în tratamentul unor afecțiuni gastrointestinale.

Contraindicații și efecte adverse

În caz de hipersensibilitate la constituenți sau la specii din familia *Asteraceae*, extractele standardizate din fructe nu se administrează la subiecții mai mici de 12 ani. Din cauza datelor incomplete, nu se recomandă folosirea extractelor în sarcină și alăptare.

Silimarina prezintă o toxicitate redusă, fiind caracterizată de un profil bun de siguranță. La doze mari (1.500 mg) a fost observat un efect laxativ ușor datorat creșterii secreției biliare și a fluxului biliar.

Reacțiile adverse obișnuit raportate includ efecte moderate gastrointestinale, precum dispepsie, meteorism, greață, disconfort abdominal. Rar au fost raportate și reacții alergice (în principal prurit și rash), cefalee și insomnie.

Interacțiuni medicamentoase

În diferite tipuri de celule, silimarina și silibina s-au dovedit a fi inhibitori ai unor enzime metabolizante ale xenobioticelor (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6), dar pot modula și activitatea transportorilor de eflux (P-gp) și influx (OATP), astfel încât ar exista teoretic posibilitatea de interacțiune cu medicamentele substrate ale acestor sisteme. Studiile curente au evidențiat interacțiuni semnificative clinic ale silimarinei doar în cazul medicamentelor cardiovasculare losartan și talinolol. Expunerea sistemică și biodisponibilitatea acestor medicamente cresc la asocierea fiecăruia în parte cu silimarina.

Dozaj

Extractele standardizate în silimarină (70-80%) se administrează *per os* în doze de 420 mg/zi, în trei prize, timp de 6-8 săptămâni. Doza de întreținere este de 280 mg/zi. Ca antifibrotic, posologia comportă doze ce pot ajunge la 240-900 mg/zi, în 2-3 prize.

În intoxicațiile cu *Amanita phalloides*, hemisuccinatul de silibină se administrează *intravenos* sub formă perfuzabilă, în doze de 5 mg/kg în prima zi de tratament și apoi 20 mg/kg/zi, repartizate în patru prize.

Infuziile din fructele de armurariu se prepară din 3 g produs vegetal uscat, proaspăt pulverizat, peste care se adaugă apă la fierbere, iar după 10-15 minute se filtrează. Se recomandă o cană de infuzie proaspăt preparată de 3-4 ori pe zi, cu o jumătate de oră înainte de mese, în tulburări biliare. Doza zilnică ce se poate administra corespunde la 12-15 g produs vegetal.

4.1.6.5. Produse vegetale care conţin antociani

Aroniae melanocarpae fructus

Sunt fructele recoltate de la specia *Aronia melanocarpa* (Michx.) Ell din familia *Rosaceae*.

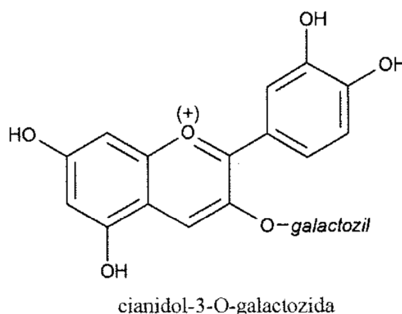
Arbuştii de *Aronia melanocarpa* (specie exotică, cultivată la noi în ţară doar în scopuri ornamentale) au o înălţime de 2-3 m, prezintă frunze eliptice şi flori mici albe grupate în umbele.

Fructele sunt drupe suculente, lucioase, de culoare purpuriu-negricioasă. Au diametrul de 6-13 mm. Gustul este astringent. Recoltarea fructelor se realizează în lunile august-septembrie.

Compoziţie chimică

Fructele conţin:

- *proantocianidoli* (0,66-5,18%). Polimerii proantocianidolici pot să ajungă să reprezinte până la 66% din totalul polifenolic al fructelor. Sunt compuşi formaţi din monomeri de epicatehină conectaţi prin legături C4→C6 şi C4→C8 (polimeri de tip B), cu un grad de polimerizare variabil (n = 2-23). Polimerii cu n > 10 sunt cei predominanţi. Epicatehina liberă se găseşte în cantităţi reduse (0,015%);
- *antociani* (0,60-2%). Constituie 25% din totalul polifenolilor şi sunt reprezentaţi în principal de glicozide ale cianidolului (3-galactozide, 3-glucozide, 3-arabinozide şi 3-xilozide). Cianidol-3-galactozida este compusul major (figura 110). Au fost detectate şi glicozide ale pelargonidolului sub formă de urme. Prin comparaţie cu alte fructe, cele de *Aronia melanocarpa* sunt menţionate de referinţele bibliografice recente ca fiind cea mai bogată sursă de antociani (5-10 g/100 g produs proaspăt) dintre fructele consumate în mod obişnuit;
- *acizi polifenolici*, în principal acizi hidroxicinamici (96 mg/100 g fructe proaspete): acid clorogenic, acid neoclorogenic;
- *flavonoli* (1,3% din totalul polifenolic): sunt reprezentaţi predominant de glicozide ale cvercetolului;
- *carbohidraţi* (10-18%), incluzând şi pectine, polioli (sorbitol);
- *fitosteroli*: β-sitosterol, campesterol;
- *vitamine* (B1, B2, B6, C, PP, acid pantotenic, acid folic, E);
- *minerale* (K, Zn, Na, Ca, Mg, Fe);
- *alţi compuşi*: acizi organici (acid citric), carotenoide, lipide (gliceride ale acidului linoleic, fosfatidilinozitol), compuşi volatili.



cianidol-3-O-galactozida

Figura 110. Componenta antocianozidică majoră din sucul fructelor de *Aronia melanocarpa*

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Pentru fructele de *Aronia melanocarpa* şi extracte din acestea sau pentru unii dintre constituenţii lor izolaţi au fost demonstrate multiple efecte benefice pentru sănătatea umană, precum cele:

- antioxidante;
- hipolipemiante şi antiaterogenice;
- cardioprotectoare;
- antidiabetice;
- antihipertensive;
- chemopreventive şi antitumorale;
- antiinflamatorii.

Polifenolii din fructe şi în special proantocianidolii şi antocianii sunt principalii responsabili pentru bioactivitatea diversă.

Printre fructele obişnuit consumate, cele proaspete de *Aronia* posedă cea mai potentă *activitate antioxidantă*, conform valorilor ORAC (capacitatea de absorbţie a radicalilor liberi de oxigen) (16062 μM TE/100 g). Ele acţionează prin:

- proprietăţile de scavengeri ai radicalilor liberi;
- inhibarea peroxidării lipidice;
- intensificarea activităţii enzimelor antioxidante endogene (SOD, CAT, GPx), inclusiv la subiecţi cu risc cardiometabolic.

Fructele influenţează diferiţi factori de risc asociaţi afecţiunilor cardiovasculare, diminuând impactul negativ al acestora. Administrarea sucului din fructe la animale de experienţă cu hiperlipidemie a determinat reducerea nivelurilor serice ale colesterolului total, LDL-colesterolului şi trigliceridelor. La subiecţi masculini cu hipercolesterolemie moderată, consumul zilnic a 250 ml suc de *Aronia*, timp de șase săptămâni, a ameliorat semnificativ profilul lipidic, influenţând negativ valorile serice ale colesterolului total, trigliceridelor şi LDL-colesterolului, dar crescând fracţia HDL-colesterolului.

Principalele *mecanisme de acțiune* în acest caz vizează:

- reducerea absorbţiei lipidelor prin inhibarea lipazei pancreatice;
- atenuarea expresiei unor gene (SREBP, acetil-CoA carboxilaza) implicate în lipogeneza hepatică *de novo*.

Administrarea combinată a statinelor cu un extract bogat în flavonoide din fructele de *Aronia* (255 mg/zi, șase săptămâni) diminuează markerii de risc cardiovascular la pacienţii postinfarct miocardic şi scade de asemenea valorile presiunii arteriale sistolice şi diastolice.

Efecte antihipertensive s-au constatat şi la subiecţi cu sindrom metabolic netratat după administrarea a 300 mg extract din fructe de *Aronia*, timp de două luni. Se pare că acţiunea favorabilă apare prin:

- reducerea stresului vascular oxidativ;
- ameliorarea disfuncţiei endoteliale ca urmare a creşterii producţiei de NO;
- diminuarea nivelului endotelinei-1.

Acţiunea cardioprotectoare a sucului din fructe rezidă şi în impactul pozitiv asupra profilului acizilor graşi ai membranelor celulare, cu creşterea conţinutului în acizi ω-3,

antiinflamatori şi antiaritmici şi care intervin de asemenea în metabolismul lipidic prin reglarea expresiei genice.

Consumul pe o perioadă îndelungată (trei luni) a sucului de *Aronia* (200 ml/zi) afectează nivelul glicemiei la subiecţii cu risc cardiovascular. La bărbaţi cu hipercolesterolemie moderată, consumul sucului de *Aronia* scade semnificativ valoarea glicemiei în condiţii de repaus alimentar, în timp ce la pacienţi cu diabet noninsulinodependent efectul este însoţit şi de reducerea nivelului hemoglobinei glicate. S-a sugerat că potenţialul *antidiabetic* al fructelor de *Aronia* rezultă prin:

- inhibarea activităţii maltazei şi a sucrazei în intestinul subţire;
- stimularea captării glucozei;
- creşterea secreţiei de insulină;
- reducerea stresului oxidativ.

Un impact pozitiv s-a observat pentru extractele şi sucul de *Aronia* şi în ceea ce priveşte influenţarea activităţii plachetelor sanguine la subiecţi sănătoşi şi cu sindrom metabolic. *In vitro*, aceste preparate diminuează adeziunea şi agregarea plachetară.

Studii experimentale şi clinice au reliefat şi efecte benefice ale produsului în combaterea afecţiunilor inflamatorii, asigurarea unei bune sănătăţi neurologice şi a tractului urinar sau în reducerea incidenţei cancerului.

Efectele antiiflamatorii ar putea fi mediate prin:

- inhibarea activării NF-kB;
- inhibarea eliberării factorilor proinflamatorii (TNF-α, IL-6, IL-8);
- reducerea expresiei moleculelor de adeziune celulară (ICAM-1, VCAM-1).

Fructele de *Aronia*, ca şi antocianii constituenţi, prezintă potenţial antimutagen prin inhibarea enzimelor implicate în activarea promutagenilor şi prin efectele antioxidante. De asemenea, produsul poate reduce riscul cancerigen prin ameliorarea afectării oxidative genomice.

Domenii de indicaţie

Fructele de *Aronia melanocarpa* sunt considerate a face parte din categoria alimentelor funcţionale, ele exercitând un efect pozitiv asupra stării de sănătate generale a organismului uman, dar mai ales în:

- patologiile asociate cu un nivel ridicat al stresului oxidativ,
- în special cele cardiovasculare şi
- în sindromul metabolic.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Nu se administrează în caz de hipersensibilitate la produs.

Deşi nu sunt raportate reacţii adverse, totuşi administrarea sucului de presare poate fi însoţită de efecte laxative şi diuretice uşoare. Totodată, o colorare superficială a smalţului dentar poate surveni la consumul fructelor şi al produselor din acestea.

Interacţiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

În 2011, EFSA a evaluat solicitarea propusă pentru suplimentele alimentare pe bază de fructe de *Aronia*, ce furnizează 45-60 mg antociani exprimaţi în cianidol-3-*O*-galactozidă şi care reclamă efecte benefice în ceea ce priveşte menţinerea unei bune stări de sănătate vasculară. Evaluarea respectivă a conchis că efectele clamate nu sunt suficient definite, fiind neclar cum pot fi ele obţinute.

Dacă dozele folosite în studiile *in vivo* ar fi extrapolate la oameni, atunci s-ar ajunge la un dozaj zilnic corespunzător la 1.600-3.000 mg antociani, ce provin din 700-1.400 ml suc din fructe de *Aronia*. Experienţa empirică curentă sugerează că, pentru obţinerea beneficiilor terapeutice, produsele din *Aronia* ar trebui administrate astfel încât să furnizeze zilnic 300-600 mg antociani, dar, desigur, dozajul ar trebui adaptat în funcţie de populaţia-ţintă şi patologie.

Myrtilli folium/Myrtilli fructus

Reprezintă frunzele şi fructele provenite de la specia *Vaccinium myrtillus* L. (sin. *Vaccinium angelosum* Dulac, sin. *Vaccinium montanum* Salisb., sin. *Myrtillus niger* Gilib.) din familia *Ericaceae* – afin.

Afinul este un subarbust ramificat şi înalt de 20-50 cm. Specia este răspândită din Europa Centrală până în Europa de Nord, dar şi în nordul Asiei şi în America de Nord.

Frunzele sunt alterne, scurt peţiolate, ovale, glabre, lungi de 2-3 cm, cu marginea mărunt dinţată şi vârful ascuţit. Dacă plantele cresc în locuri umbroase şi umede, frunzele sunt subţiri, fragile şi moi, pe când în cazul celor din locurile însorite şi uscate, frunzele au o suprafaţă aspră, devenind pieloase către sfârşitul verii. Nervurile de pe faţa superioară sunt puţin evidente, în timp ce pe faţa inferioară sunt mai proeminente. Frunzele sunt inodore, au gust uşor amar şi astringent.

Fructele sunt bace sferice, de culoare albastră-negricioasă brumată; prin uscare devin zbârcite. Au un diametru de aproximativ 6 mm. La bază prezintă de obicei restul pedicelului, în timp ce în partea superioară se observă un disc mic. În mezocarpul cărnos în stare proaspătă se găsesc numeroase seminţe mici, lucioase, brune. Afinele au un gust dulce-acrişor, uşor astringent. Dacă se extrag cu apă, extractul se colorează în roşu-violet clar.

Compoziţie chimică

Frunzele de afin au o compoziţie chimică complexă, dar dintre componente se remarcă:

- *taninurile catehice* (0,8-6,7%): catehina, epicatehina, galocatehina, dar şi dimerii lor;
- *flavonoidele*: glicozide ale cvercetolului şi kemferolului;
- *acizii fenolici*. Acidul clorogenic se întâlneşte în mod deosebit. Unele studii au raportat şi prezenţa neomirtilinei, o glucozidă metoxilată a acidului galic, care în literatura mai veche este cunoscută şi sub denumirea de „glucokinina”;
- *iridoidele*;
- *sărurile de Mn* şi *sărurile de Cr*.

În bibliografia mai veche se menţiona prezenţa în frunze şi a arbutozidei, şi a hidrochinonei, dar în realitate se pare că aceste substanţe proveneau de la impurificarea

materialului vegetal cu frunzele hibridului *V. x intermedium* (*V. myrtillus x V. vitis-idaea*). Frunzele hibridului nu diferă din punct de vedere morfologic de cele ale afinului, dar conţin până la 2% arbutozidă.

Spre deosebire de frunze, *fructele* conţin:

- *antociani* (300-700 mg/100 g fructe uscate). Compuşii majori de acest tip sunt glicozide ale cianidolului, delfinidolului, malvidolului, peonidolului şi petunidolului (figura 95). Derivaţii glicozidaţi ai cianidolului şi delfinidolului pot ajunge să reprezinte circa 64% din totalul antocianilor;
- *derivaţi flavonici* (14 mg glicozide flavonoidice/100 g fructe uscate). Cele mai importante structuri de acest tip sunt glicozide ale cvercetolului (hiperozida, cvercitrina, izocvercitrina, avicularina), kemferolului (astragalina), apigenolului, luteolului, miricetolului (laricitrina, siringetina) şi izoramnetolului (izoramnetol-3-*O*-glucozida);
- *taninuri* (până la 10%). Se întâlnesc atât taninuri condensate (proantocianidoli, dimeri ai catehinei şi epicatehinei, precum B1, B2, B3, B4), dar şi taninuri hidrolizabile. *Ph. Eur.* ed. a VIII-a cere ca produsul să conţină minim 1% taninuri exprimate în pirogalol;
- *acizi fenolici*: acizii clorogenic, ferulic, siringic, cafeic, *p*-cumaric;
- *triterpene*: acizii oleanolic şi ursolic (0,25%), β-amirenol;
- *acizi organici* (3-7%): acizii citric, malic, ascorbic;
- *alcaloizi*: mirtina;
- *derivaţi alifatici volatili*, precum: *t*-hexenal, etil-3-metilbutirat, etil-2-metilbutirat, ce sunt responsabili de aroma specifică fructelor;
- *iridoide*, care însă dispar din fructe odată ce acestea se maturizează.
- *alţi compuşi*: vitamine (B1, acid pantotenic, nicotinamida), pectine, carotenoide, oze, săruri minerale.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Myrtilli folium intră în compoziţia unor specii antidiabetice, dar se foloseşte şi extern, sub forma infuziilor pentru gargară sau pentru clătirea cavităţii bucale, datorită efectului astringent şi uşor antimicrobian imprimat de taninuri.

Efectul antidiabetic al extractelor din frunze de afin a fost demonstrat *in vivo*, pe şobolani furajaţi cu hrană lipsită de crom, care au dezvoltat diabet de tip II; adăugându-se, după îmbolnăvire, frunze de afin în hrana zilnică, s-a constatat că tratamentul este eficient. Nu se ştie însă dacă efectul antidiabetic se explică doar prin aportul de crom (acesta fiind o componentă a factorului de toleranţă faţă de glucoză) sau dacă produsul vegetal mai conţine şi alte componente antidiabetic-active.

Pe de altă parte, se apreciază că flavonoidele din frunze ar combate tulburările circulatorii asociate diabetului, dar nu există până în prezent confirmări experimentale clinice care să corespundă standardelor actuale.

Myrtilli fructus prezintă un spectru larg de proprietăţi farmacologice imprimate îndeosebi de antociani şi derivaţii flavonici, printre cele mai importante fiind efectele:

- antioxidante;
- hipoglicemiante;
- hipolipemiante;
- antiinflamatoare;
- antitumorale;
- vasoprotectoare (în special la nivel oftalmic);

- coronaro-dilatatoare ușoare, datorat complexului antociani-catehine-derivați flavonici;
- diuretice, determinate de sinergismul dintre derivații flavonici și sărurile de potasiu.

În plus, datorită taninurilor, produsul vegetal manifestă acțiune:
- astringentă;
- antidiareică;
- antimicrobiană.

Extractele din afine bogate în antociani (25-36%), ca și antocianii ca atare, sunt scavengeri potenți ai SRO, inhibă peroxidarea lipidică, protejează retina față de procesele de fotooxidare, chelatează ionii metalici (Fe, Cu) și ameliorează disfuncția mitocondrială indusă de stresul oxidativ.

La nivel oftalmic, extractele din afine cresc rezistența capilară și acționează vasoprotector, întârzie evoluția miopiei și a opacifierii cristalinului, reduc anormalitățile retiniene, cresc acuitatea vizuală și îmbunătățesc adaptarea ochiului la vederea nocturnă.

Mecanismele de acțiune implică în principal:
- efectele antioxidante;
- abilitățile angioprotectoare;
- capacitatea de creștere a integrității colagenului;
- favorizarea activării regenerării purpurei retiniene, componentă responsabilă de ajustarea vederii la lumină și întuneric.

Administrarea extractelor de afine (480 mg/zi) ameliorează simptomatologia clinică din tulburările vasculare periferice (fragilitate capilară, insuficiență venoasă cronică, boala varicoasă) prin îmbunătățirea microcirculației venoase, drenajului limfatic și reducerea permeabilității vasculare. Antocianii protejează pereții capilari prin creșterea efectului de barieră a endoteliului vascular datorită stimulării biosintezei mucopolizaharidelor din țesutul conjunctiv și prin refacerea învelișului pericapilar. În leziunile prin ischemie-reperfuzie, extractele din afine diminuează afectarea microvasculară, atenuează aderența leucocitelor și îmbunătățesc perfuzia capilară.

De asemenea, ele pot influența formarea fluidului interstițial, contribuind la controlul redistribuției fluxului sanguin în rețeaua microvasculară.

Totodată, antocianii acționează *antiagregant plachetar* prin inhibarea AMPc-fosfodiesterazei și stimularea activității prostaciclinei I2 (PGI2) din endoteliul vascular. AMPc-fosfodisteraza este o enzimă esențială pentru funcția plachetară. Inhibarea ei determină creșterea nivelului de AMPc și/sau GMPc, care conduce la afectarea activării integrinei $\alpha_{IIb}b_3$ (proteina majoră a plachetelor și receptor pentru liganzii de tip agreganți plachetari) și rearanjării citoscheletului plachetelor sanguine. PGI2 este un cunoscut eicosanoid ce inhibă agregarea plachetară și aderarea trombocitelor la peretele vascular în principal prin contracarea acțiunii TXA2 și a factorului de creștere derivat din plachetele sanguine (PDGF).

În ceea ce privește *proprietățile hipolipemiante*, antocianii din afine ameliorează profilul lipidic la subiecți umani prin inhibarea proteinei de transfer a esterilor de colesterol și modificarea efluxului colesterolului celular.

Activitatea hipoglicemiantă evidențiată *in vitro* și *in vivo* pentru extractele din afine și antocianii lor poate fi mediată prin efectele asupra secreției de insulină și a transportului glucozei, precum și prin interferența acțiunii α-glucozidazei, enzimă cu rol important

în degradarea carbohidraţilor complecşi în oze simple, uşor absorbabile. În plus, beneficiile clinice apar în acest caz şi prin efectele protectoare ale fitopreparatelor din afine faţă de complicaţiile vasculare şi neurologice caracteristice diabetului.

Proprietăţile antiinflamatorii ale extractelor din afine semnalate în studiile experimentale, dar evidenţiate şi la subiecţi umani în anumite simptomatologii cu substrat inflamator (dismenoree, sindrom metabolic), se realizează prin *mecanisme* ce presupun în principal inhibarea activării NF-kB, a unor citokine (TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-15) sau enzime (COX-2, i-NOS). De asemenea, se pare că şi modularea negativă a căii de semnalizare a proteinkinazelor activate de mitogen (MAPK) de către antociani pare să intervină favorabil în exprimarea efectelor antiinflamatoare ale extractelor din produsul vegetal.

In vitro, antocianii din afine exercită *efecte antitumorale* în diferite linii celulare umane de cancer (colon, sân, leucemie, prostată, pulmonar), acţionând antiproliferativ, apoptotic, antiangiogenic şi antimetastatic. Dependent de tipul de cancer, extract/component testat, au fost descrise mai multe mecanisme anticarcinogenice care denotă intervenţii extrem de subtile la nivel molecular şi influenţarea unor ţinte farmacologice multiple implicate în producerea şi evoluţia bolii canceroase (caspaza-3, metaloproteinaze matriceale, markeri proapoptotici). În cazul unui extract bogat în antociani (50%) s-a demonstrat că acesta prezintă un efect benefic în leucemia limfocitară, provocând apoptoza celulelor tumorale prin *down*-reglarea exprimării diferitelor proteine epigenetice, ca urmare a creşterii formării intracelulare de SRO şi depolarizării membranei mitocondriale.

Totodată, afinele manifestă *potenţial chemopreventiv* în cancer, datorat antocianilor şi flavonoidelor. Acestea contracarează acţiunea agenţilor carcinogeni prin inducerea enzimelor fazei II de detoxifiere hepatică şi a aşa-numitului element antioxidant al organismului.

Domenii de indicaţie

Frunzele de afin au o utilizare restrânsă, mai ales sub forma ceaiului sau a speciilor antidiabetice, fiind recomandate ca adjuvant în tratamentul diabetului de tip II noninsulinodependent.

Myrtilli fructus ca atare sau sub formă de decoct 10% se recomandă în diareea acută nonspecifică, inclusiv la copiii mici (peste 6 luni).

De asemenea, decoctul se administrează în tratamentul topic al inflamaţiilor minore ale mucoasei bucale şi faringiene.

Extractele din afine (fructe uscate, dar şi proaspete) standardizate în antociani (25%) sau antocianozide (36%) se administrează în:

- tratamentul simptomatic al unor afecţiuni oftalmologice;
- fragilitate capilară;
- insuficienţă vasculară periferică;
- microangiopatia diabeticilor;
- coronarite;
- hipertensiune arterială;
- sechele postinfarct;
- tulburări vasculare asociate senescenţei;
- maladii vasculare ale diabeticilor;

- susţinerea funcţiei vizuale în condiţii de suprasolicitare (personal IT);
- dismenoree asociată sindromului premenstrual.

Aceleaşi indicaţii sunt valabile şi pentru antocianozidele izolate din fructele de afin.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Extractele standardizate din fructe nu se administrează la subiecţii mai mici de 18 ani. Din cauza datelor incomplete şi a investigaţiilor insuficiente, nu se recomandă folosirea extractelor în sarcină şi alăptare.

În ceea ce priveşte efectele adverse pentru fructe, au fost raportate unele reacţii minore gastrointestinale şi cutanate, dar acestea sunt puţin frecvente.

La animalele de experienţă, administrarea în doze mari sau timp îndelungat a extractelor din *Myrtilli folium* a determinat unele reacţii adverse precum: caşexie, anemie, icter şi stare de excitaţie. În cazul unor doze foarte mari (1,5 g/kg/zi) administrate pe o perioadă îndelungată a fost observat chiar exitus la animalele de experienţă.

Interacţiuni medicamentoase

În cazul extractelor din *Myrtilli fructus* se impune prudenţă la asocierea cu antiagregante plachetare sau anticoagulante din cauza potenţialelor sinergisme de acţiune şi creşterii riscului de hemoragii, mai ales în cazul utilizării unor doze foarte mari.

Biodisponibilitatea polifenolilor din extractele din afine poate fi influenţată prin modificarea microflorei intestinale umane ce survine ca urmare a administrării antibioticelor.

La administrarea dozelor obişnuite din extractele recomandate din afine nu au fost semnalate interacţiuni.

Dozaj

Myrtilli fructus se administrează sub formă de decoct sau alte preparate de uz oral sau local (oromucozal), doza zilnică fiind echivalentă cu 15-60 g fructe uscate.

Decoctul se prepară prin tratarea a 5-15 g fructe cu 250 ml apă şi fierbere timp de zece minute. Se mai poate prepara un aşa-numit decoct, în realitate *macerat*, prin aducerea fructelor uscate în apă rece şi repaus timp de două ore, când acestea se umflă; după strecurare, extractul se fierbe scurt.

În diaree, se administrează o cană de decoct proaspăt preparat de 3-4 ori pe zi. Dacă diareea persistă mai mult de 3-4 zile, se indică consultul medicului.

La copiii mici se recomandă administrarea unui amestec de 2-3 linguriţe din *pulberea fină a fructelor uscate* amestecată cu brânză de vaci. Nu se folosesc fructele proaspete sau sub formă de suc, deoarece combinaţia de apă şi acizi organici favorizează diareea.

Pentru uz oromucozal (gargară sau badijonaj) se foloseşte un decoct 10% de câteva ori pe zi, timp de maximum o săptămână.

Unii autori consideră preferabilă folosirea unui decoct preparat din 60 g produs vegetal măcinat grosier la 750 ml apă, fierbere 5 minute, repaus 15 minute şi filtrare. Se aduce într-un termos şi din acesta se bea sau se face gargară peste zi, la nevoie.

Dozajul recomandat pentru *extractele standardizate* la 25% antociani este de 80-160 mg × 3/zi sau echivalent la 20-40 mg antocianozide × 3/zi, timp de patru săptămâni.

În cazul *extractului obținut din fructe proaspete* (RDE = 153-76:1; solvent metanol 70%, v/v) standardizat în antociani (25%), prevăzut de monografia europeană, se indică un dozaj zilnic de 160-540 mg, divizat în 2-3 prize.

4.1.6.6. Produse vegetale care conțin proantocianidine

Proantocianidinele aparțin structural grupului flavonoide, dar din punctul de vedere al activității biologice ele se încadrează la taninuri catehice. Cu toate că locul lor normal ar fi în cadrul capitolului „Taninuri", vom prezenta trei dintre produsele reprezentative pentru această clasă de compuși în acest subcapitol.

Vaccinii macrocarpi fructus

Sunt fructele speciei *Vaccinium macrocarpon* Aiton din familia *Ericaceae*, merișor american, afin roșu, cultivat astăzi la scară largă în America și Europa.

Vaccinium macrocarpon este un arbust tufos ce poate ajunge la 4 m înălțime, cu frunze persistente, opuse și ovale; inflorescențele de tip racem sunt albe și bordate cu roșu.

Fructele sunt bace sferice, inițial albe, apoi, la coacere, de culoare roșie. Prezintă un singur sâmbure, aplatizat. Gustul este astringent.

Compoziție chimică

Produsul vegetal conține:

- *oligomeri proantocianidolici* de tip A și B (figura 97) a căror monomer principal este epicatehina. Polimerii de tip A predomină, reprezentând 50-90% din totalul proantocianidolilor;
- *antociani*: glucozidele, arabinozidele și galactozidele cianidolului, peonidolului și petunidolului;
- O-*glicozide flavonice*: în special glicozide ale cvercetolului, kemferolului și miricetolului;
- *acizi polifenolici*: acizii *p*-cumaric, cafeic, ferulic, sinapic. Se găsesc liberi și mai ales sub formă esterificată;
- *triterpene*: acid ursolic, acid 3-*O*-*p*-hidroxicinamoil-ursolic, acid pomolic;
- *acizi organici*: acizii malic, citric, benzoic, ascorbic;
- *alți compuși*: resveratrol, carbohidrați (10%) (fructoză, glucoză).

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Principalele acțiuni farmacologice ale preparatelor care condiționează extractele de *Vaccinium macrocarpon* sunt:

- antiseptic urinar și bucal;
- antioxidant;
- antiinflamator;
- vasodilatator ușor.

Consumarea fructelor de *Vaccinium macrocarpon*, în special sub formă de suc, a fost mult timp asociată cu *efectele antiseptice la nivel urinar*. Inițial, s-a considerat că beneficiul terapeutic apare prin contribuția acizilor organici din fructe care ar determina un efect bacteriostatic la nivel urinar. După 1984, studiile *in vitro* și *ex vivo* au demonstrat efectul antiaderent al produselor ce condiționează extracte și extrase din fructele de *Vaccinium* asupra bacteriilor uropatogene. Proantocianidolii (PAC) de tip A au fost recunoscuți drept componenții bioactivi care inhibă aderarea tulpinilor uropatogenice de *Escherichia coli* la celulele epiteliului urinar, o etapă crucială în patogeneza infecțiilor urinare. În mod normal, tulpinile de *E. coli* ce determină infecțiile urinare necomplicate exprimă fimbrii de tip 1 cu ajutorul cărora se fixează la epiteliul căilor și al vezicii urinare; aceste fimbrii sunt inhibate de fructoza din glicoproteinele membranare ale celulelor uroepiteliale. 80% dintre tulpinile de *E. coli* izolate de la pacienți cu pielonefrită sau infecții urinare recidivante exprimă așa-numitele fimbrii P, ce aderă la secvența oligozaharidică [α-Gal(1→4)-Gal] a receptorilor situați pe suprafața uroepitelială printr-un proces de tip receptor-ligand, asociație favorizată de interacțiuni hidrofobe.

Mecanismul de acțiune antiseptică la nivel urinar presupune:

- inhibarea selectivă a adeziunii *E. coli*, P-fimbriat, în acest sens PAC de tip A funcționând ca receptori analogi;
- blocarea expresiei fimbriilor P la suprafața colibacilului;
- modificări conformaționale la nivelul suprafeței uropatogenului;
- inducerea chiar și a unei schimbări în ceea ce privește forma celulei bacteriene.

Recent a fost sugerat un *mecanism diferit* ce se bazează pe:

- creșterea adezivității bacteriene și formarea de aglomerări externe în formă de ciorchine (*cluster*), ce determină
- blocarea internalizării patogenului urinar.

Studiile clinice controlate placebo au confirmat eficacitatea produsului în infecțiile urinare și în prevenirea recurenței lor, la administrarea simplă sau asociată cu antibiotice/chimioterapice specifice, în acest din urmă caz îmbunătățindu-se beneficiul terapeutic. Recunoașterea avantajului clinic al preparatelor din *Vaccinium macrocarpon* în controlul infecției de tract urinar se corelează și cu ameliorarea simptomelor inflamatorii determinate de invazia agenților patogeni.

Extractele de merișor american acționează *antiinflamator* prin:

- inhibarea activării transcripției NF-kB;
- suprimarea eliberării de interleukine proinflamatorii (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) induse de lipopolizaharidele bacteriene.

În mod analog, proantocianidolii din *Vaccinium macrocarpon* ameliorează afecțiunile periodontale prin reducerea formării biofilmului bacterian la suprafața dinților/gingiei și prin diminuarea activității enzimelor bacteriene. *In vitro*, fracțiunile cu masa moleculară mare din produsul vegetal inhibă și aderarea patogenului *Helicobacter pylori* la mucoasa gastrică, chiar și în cazul tulpinilor rezistente la antibiotice.

Cercetări preliminare au arătat că *Vaccinium macrocarpon* prezintă efecte antivirale, dar acestea nu sunt încă aplicabile clinic. De asemenea, fructele au proprietăți antioxidante

potente şi previn oxidarea LDLc, precum şi generarea de produşi de oxidare avansată a proteinelor. Efectele antioxidante sunt atribuite catehinelor şi proantocianidolilor.

Domenii de indicaţie

Preparatele pe bază de extracte de *Vaccinium macrocarpon* pot fi utilizate în următoarele situaţii:

- profilaxia infecţiilor de tract urinar recidivante şi fără complicaţii;
- infecţii urinare simple (până la apariţia primelor simptome de bacteriurie, polakiurie şi oligurie, care necesită consult medical de specialitate);
- profilaxia recidivelor în timpul sau după tratamentul cu antibiotice sau chimioterapice;
- prevenirea infecţiilor de tract urinar induse prin cateter;
- posttratamentul infecţiilor cu *Helicobacter pylori* (pentru eradicarea acestuia).

Contraindicaţii şi efecte adverse

La adulţi, chiar cantităţi mari de suc de fructe par să fie netoxice, cu excepţia pacienţilor cu antecedente de nefrolitiază.

La copiii mici pot să apară tulburări gastrointestinale şi diaree. La pacienţii în vârstă a fost semnalată trombocitopenie.

Interacţiuni medicamentoase

Ocazional s-au raportat cazuri ce au indicat o posibilă legătură între consumul de suc de *Vaccinium macrocarpon* şi afectarea parametrilor de coagulare, cu creşterea potenţialului de sângerare la pacienţii aflaţi în tratament cronic cu warfarină. S-a sugerat că unii componenţi ai sucului pot creşte biodisponibilitatea warfarinei prin interacţiunea cu enzimele citocromului P450.

Dozaj

Doza minimă activă care trebuie administrată este de 50 ml *suc de presare*, diluat cu 200 ml apă, sau cantitatea de *extract* echivalentă sub formă de tablete, capsule sau granulat. Se administrează de două ori/zi, dimineaţa şi seara, deoarece principiile active se metabolizează şi se elimină după 10-12 ore de la administrare.

Pentru un efect optim se apreciază că fitopreparatele ar trebui să furnizeze 36-72 mg PAC/zi. Se administrează pe o perioadă mai lungă (2-3 luni). Tratamentul trebuie însoţit de ingestia unor cantităţi suficiente de lichide (2 l).

Vitis viniferae folium

Sunt frunzele recoltate de la specia *Vitis vinifera* L. var. *tinctoria* din familia *Vitaceae*, viţă-de-vie, ale cărei frunze se colorează toamna în roşu-vişiniu.

Viţa-de-vie se prezintă ca o specie arbustiformă perenă, târâtoare şi agăţătoare, cu o tulpină lemnoasă şi flori de culoare galben-verzuie, grupate în panicule.

Frunzele sunt alterne, subţiri, cordiforme şi lung peţiolate. Marginea este 5-7 dentată, iar nervaţia palmată. Suprafaţa superioară a frunzelor este glabră, iar pe faţa inferioară sunt peri. Iniţial de culoare verde, frunzele ajung să aibă toamna o coloraţie roşie-închisă. Gustul este astringent, iar mirosul, caracteristic.

Recoltarea se realizează când frunzele au dobândit culoarea roşie.

Compoziţie chimică

Produsul vegetal conţine:

- *flavan-3-oli*: monomeri (catehina, epicatehina) şi oligomeri proantocianidolici (4%). Dintre ultimii compuşi menţionati predomină proantocianidolii B1 (figura 97) şi B2 (figura 111), dar se întâlnesc şi cei notaţi B3, B4;
- *flavonoide* (3,5% în frunzele de viţă roşie şi 4-5% în frunzele verzi). Sunt prezente îndeosebi glicozide ale cvercetolului şi kemferolului;
- *antociani*: glucozide ale malvidolului, delfinidolului, cianidolului şi petunidolului;
- *stilbeni*: resveratrol, viniferine;
- *monomeri şi dimeri ai acidului galic*;
- *acizi organici*: malic, citric, tartric, oxalic, succinic;
- *acizi fenolici*: cafeic, *p*-cumaric, feruloilsuccinic, cafeoiltartric, *t*-cumaroiltartric;
- *alţi compuşi*: carotenoide, vitamina C.

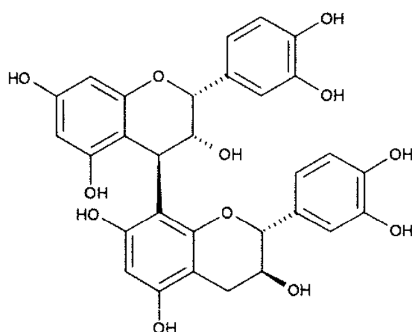


Figura 111. Proantocianidolul B2

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Pentru extractele obţinute din produsul vegetal au fost descrise efecte multiple, precum:

- antiinflamatoare şi antiedematoase;
- spasmolitice;
- hepatoprotectoare;
- diuretice;
- antimicrobiene;
- antidiabetice;
- antioxidante;
- hipocolesterolemiante;
- bronhodilatatoare;
- antiproliferative;
- vasorelaxante.

Studii *in vitro* au evidenţiat că extractele standardizate din frunzele de *Vitis vinifera* previn acţiunea dăunătoare exercitată de mediatorii proinflamatori şi prooxidanţi eliberaţi prin activarea trombocitelor şi a granulocitelor polimorfonucleare la nivelul celulelor endoteliale venulare. În plus, aceste extracte favorizează şi repararea peretelui endotelial. Totodată, administrarea extractelor la pacienţi cu insuficienţă venoasă cronică determină o ameliorare semnificativă a simptomatologiei caracteristice (edem, crampe musculare, senzaţie de „picioare grele", durere). Componenţii activi sunt flavonoidele, proantocianidolii şi antocianozidele.

Mecanismele acţiunii vasoprotectoare implică:
- reducerea permeabilităţii endoteliului venular;
- prevenirea extravazării fluidelor;
- prevenirea deteriorării ţesutului conjunctiv şi a fibrelor elastice prin inhibarea elastazei;
- proprietăţi antiinflamatoare prin inhibarea COX-2 şi iNOS;
- proprietăţi antilipoperoxidante şi de scavenger faţă de radicalii liberi.

Pe modele experimentale animale de hepatotoxicitate acută indusă cu tetraclorură de carbon sau alcool, extractele de *Vitis vinifera* diminuează activitatea transaminazelor (AST, ALT), γ-glutamiltransferazei şi a fosfatazei alcaline şi îmbunătăţesc semnificativ tabloul histologic. O ameliorare importantă a afectării hepatice s-a constatat şi în cazul animalelor de experienţă cu diabet indus. Cele mai importante *mecanisme hepatoprotectoare* sunt:
- prezervarea integrităţii membranei hepatocitelor;
- prevenirea afectării oxidative a biomoleculelor (proteine, lipoproteine, lipide);
- creşterea răspunsului antioxidant enzimatic endogen prin stimularea activităţii SOD, CAT, GPx;
- inhibarea activităţii enzimelor prooxidante (xantin oxidaza, NADPH oxidaza);
- efecte antiinflamatoare prin diminuarea activării căii de semnalizare NF-kB şi a controlului transcripţional al citokinelor TNF-α, IL-8, IL-1b.

Extractul hidroalcoolic din frunze de viţă-de-vie combate bronhoconstricţia indusă de KCl şi acetilcolină la şobolani, iar *efectul bronhodilatator* este mediat prin blocarea canalelor de calciu voltaj-dependente, fără implicarea NO, β-adrenoreceptorilor şi a receptorilor colinergici. Totodată, extractul reduce semnificativ şi dependent de doză contracţiile induse de fenilefrină şi KCl pe aorta izolată de şobolan. Acest *efect vasorelaxant* depinde de endoteliu şi se realizează prin intermediul NO şi inhibarea fosfodiesterazei care metabolizează guanozin-monofosfatul ciclic (GMPc), un vasodilatator important.

La şobolanii cu diabet indus, extractele ameliorează funcţia renală, reducând concentraţiile de uree şi creatinină. Pe modele animale de nefrolitiază, pretratamentul cu extract de *Vitis vinifera* restabileşte funcţia renală, diminuând nivelurile plasmatice de creatinină, uree, acid uric şi calciu, îmbunătăţind şi tabloul histopatologic. *Efectul nefroprotector* este atribuit flavonoidelor şi proantocianidolilor care acţionează prin diminuarea peroxidării lipidice şi a stimulării răspunsului antioxidant nonenzimatic la nivel renal. În plus, pot să intervină şi mecanisme hemodinamice prin reglarea fluxului sanguin. Totodată, extractele apoase şi etanolice stimulează diureza prin creşterea volumului de urină eliminată, dar şi prin efectul saluretic.

Activitatea antidiabetică constatată pe diferite modele experimentale animale pentru extractele apoase şi etanolice de viţă-de-vie se asociază de asemenea cu ameliorarea stresului oxidativ.

Domenii de indicaţie

Extractul apos uscat (RDE = 4-6:1), standardizat în 3-7% flavonoide, se administrează în tratamentul insuficienţei venoase cronice, aceasta fiind o recomandare de tip *well-established use*, precizată de monografia europeană pentru *Vitis viniferae folium*.

Alte indicaţii de uz tradiţional ale produsului vegetal includ tratamentul simptomatic al:

- tulburărilor circulatorii venoase minore;
- fragilităţii capilare;
- hemoroizilor.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Preparatele din *Vitis viniferae folium* nu se administrează în cazul hipersensibilităţii la produs. Prezenţa tromboflebitei, induraţiei subcutanate, durerii severe, ulcerului cutanat, edemului acut al membrelor inferioare, insuficienţei cardiace sau renale impune consult medical de urgenţă.

Nu se recomandă folosirea la copiii şi tinerii sub 18 ani şi de asemenea nici în sarcină şi alăptare, din cauza datelor clinice insuficiente.

Cele mai importante efecte adverse raportate au fost: reacţii cutanate de hipersensibilizare (prurit, eritem, urticarie), tulburări gastrointestinale şi cefalee, dar cu frecvenţă rară.

Interacţiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

În insuficienţa venoasă cronică, se administrează *per os* doze zilnice de 360-720 mg *extract apos uscat standardizat*, timp de 12 săptămâni. Uneori, pentru observarea efectelor benefice poate fi necesară o perioadă de circa 2-3 săptămâni de tratament.

În cazul utilizărilor tradiţionale, 5-10 g de produs vegetal se infuzează cu 250 ml apă şi se consumă două *infuzii*/zi.

Produsul vegetal pulverizat se administrează *per os* în doze de 270-350 mg × 3-5/zi.

Pentru uz topic se recomandă trei aplicaţii zilnice cu preparate ce condiţionează *extractul apos moale* (RDE = 2,5-4:1).

În afecţiunile venoase, durata tratamentului este de minimum patru săptămâni, iar în afecţiunile hemoroidale, o săptămână.

Pini maritimae cortex/Pycnogenol

Reprezintă scoarţele provenite de la specia *Pinus pinaster* Aiton ssp. *atlantica*, sin. *Pinus maritima* Mill. din familia *Pinaceae*, specie frecvent întâlnită pe coastele franceze ale Mediteranei şi care este folosită şi la extracţia terebentinei.

Pinus pinaster este un arbore ce atinge 20-35 m înălţime, cu frunze aciculare lungi (25 cm), robuste, de culoare verde-albăstrui până la verde-gălbui.

Scoarţele sunt groase şi adânc fisurate la baza trunchiului. Sunt colorate în nuanţe roşiatice şi au gust astringent.

Compoziţie chimică

Produsul vegetal conţine:

- *polifenoli* (5,9-44%), reprezentaţi de:
  - *proantocianidoli*. Aceştia sunt formaţi din unităţi de tip catehină şi epicatehină conectate prin legături de tip C4→C6 şi C4→C8. Sunt prezenţi dimeri până la

tridecameri. Unii dintre cei mai importanţi termeni sunt proantocianidolii A1 (figura 112), A2, B1 (figura 97) şi B2;
- *flavonoide*: taxifolina (figura 112) şi glucozida sa, derivaţi ai kemferolului, catehina, epicatehina, epicatehin-3-galatul;
- *acizi polifenolici*: acizii cafeic, ferulic, protocatehic, *p*-hidroxibenzoic, galic, vanilic, *p*-cumaric ca atare sau sub formă esterificată sau glicozidată;
- *acid tanic*;

- *lignină* (33%);
- *celuloză* (24%) şi *hemiceluloze* (arabinoglucuronoxilani, galactoglucomanani). Totalul polizaharidelor poate ajunge la valori de 39%;
- *oleorezină* (prezentă îndeosebi în lemnul arborilor). Componentele principale sunt monoterpenele (α-, β-pinen, α-felandren, limonen), sescviterpenele (longifolen, β-cariofilen), diterpenele (abienol, izopimaral, pimaral), acizii rezinici (acizii abietic, neoabietic, pimaric, dehidroabietic);
- *minerale*: Ca, K, Mn, Fe, Cu, Zn.

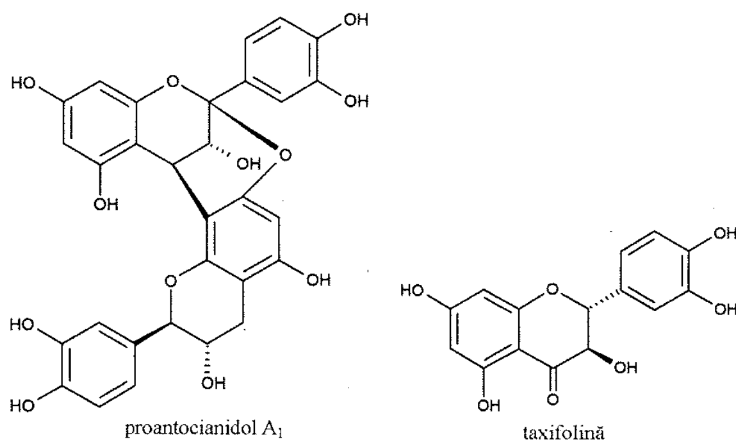


Figura 112. Polifenoli importanţi din *Pini maritimae cortex*

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Cele mai multe studii au fost efectuate pentru un extract apos standardizat obţinut din scoarţele de *Pinus pinaster* şi care a fost denumit Pycnogenol. Acest extract special conţine 65-75% proantocianidoli (în principal dimeri, trimeri şi tetrameri), alături de catehină, epicatehină, taxifolină şi acizi fenolici (ferulic, cafeic, galic).

Numeroase efecte farmacologice au fost evidenţiate pentru acest extract, precum cele:

- antioxidante;
- antidiabetice;
- antiinflamatoare şi antiedematoase;
- spasmolitice;
- capilaroprotectoare şi vasoprotectoare;
- antiaging;
- antihipertensive;
- neuroprotectoare;
- antiagregant-plachetare;
- imunostimulatoare;
- hipolipemiante.

Pycnogenolul protejează faţă de stresul oxidativ în diferite sisteme celulare, iar *mecanismele de acţiune antioxidantă* implică:

- activitatea de scavenger faţă de radicalii liberi;
- diminuarea peroxidării lipidice;
- stimularea activităţii enzimelor SOD, CAT, GPx;
- protejarea vitaminelor C şi E, precum şi a glutationului faţă de oxidare;
- creşterea activităţii antioxidante totale a plasmei.

Activitatea antiinflamatoare a extractului susţine efectele benefice la nivelul circulaţiei venoase şi microcirculaţiei în general, în afecţiunile reumatismale, astm sau în dismenoree. Totodată, ea se asociază şi cu reducerea eritemului cutanat indus de radiaţiile UV. Principalele *mecanisme antiiflamatoare* se bazează pe:

- inhibarea activării factorilor de transcripţie ce joacă un rol central în răspunsul inflamator, NF-kB şi AP-1;
- inhibarea eliberării citokinelor proinflamatorii: TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6;
- *down*-reglarea expresiei moleculelor de adeziune leucocitară (ICAM-1, VCAM-1);
- inhibarea eliberării şi a acţiunii metaloproteazelor matriceale (MMP-1, MMP-2, MMP-9);
- diminuarea expresiei enzimelor din metabolismul acidului arahidonic, COX-2 şi LOX, cu inhibarea sintezei de prostaglandine şi, respectiv, leucotriene.

In vitro, dar şi *in vivo*, Pycnogenolul antagonizează vasoconstricţia indusă de adrenalină, noradrenalină şi determină scăderea tensiunii arteriale. La subiecţi cu hipertensiune moderată s-a observat o reducere a valorilor presiunii sistolice şi a dozei de nifedipină. *Efectele antihipertensive* şi *vasorelaxante* sunt mediate prin:

- ameliorarea disfuncţiei endoteliale – datorită intensificării activităţii nitric oxid sintazei endoteliale şi stimulării producţiei de NO;
- inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei;
- reducerea nivelurilor plasmatice ale endotelinei-1;
- creşterea concentraţiei prostaciclinei I2 (PCI2).

În plus, Pycnogenolul previne agregarea plachetară la pacienţii cu afectare cardiovasculară şi cea indusă de fumat, diminuând nivelul de tromboxan A2. De asemenea, s-a constatat că administrarea produsului se asociază cu o reducere a numărului de evenimente trombotice la pacienţii cu risc moderat şi înalt în timpul curselor aviatice de lungă durată.

Activitatea cardioprotectoare a extractului presupune şi o ameliorare a profilului lipidic (LDLc, colesterol total, HDLc, inhibarea oxidării LDLc). La nivel molecular, se pare că extractul determină diminuarea expresiei unor proteine importante pentru formarea depozitelor lipidice intracelulare.

La pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică, Pycnogenolul reduce edemul, durerea, senzaţia de „picioare grele", ameliorând semnificativ tabloul clinic. Cele mai importante *mecanisme vasoprotectoare* includ:

- creşterea rezistenţei peretelui vascular şi diminuarea permeabilităţii pentru plasmă şi elementele figurate ale sângelui. Componentele extractului se fixează pe colagenul

şi elastina din peretele vascular şi blochează acţiunea colagenazei şi elastazei, determinând astfel o aşa-numită „întărire" a endoteliului venos;
- asigurarea integrităţii capilare şi efectul antiedematos;
- prevenirea trombozei venoase prin inhibarea agregării plachetare şi reducerea colesterolului seric;
- reducerea stresului oxidativ şi a inflamaţiei asociate patogenezei vasculare.

În plus, administrarea extractului diminuează sângerările gingivale şi simptomele asociate microangiopatiei diabetice, oprind progresia retinopatiei şi îmbunătăţind parţial acuitatea vizuală.

De asemenea, în ulcerul varicos, tratamentul local cu Pycnogenol favorizează vindecarea prin ameliorarea simptomatologiei.

La pacienţii cu diabet zaharat tip II, Pycnogenolul optimizează efectele medicaţiei convenţionale în ceea ce priveşte scăderea glicemiei; totodată, intervine benefic şi prin atenuarea disfuncţiei endoteliale.

La subiecţii cu tulburare hiperactivă cu deficit de atenţie, se pare că administrarea Pycnogenolului determină o îmbunătăţire a concentrării şi atenţiei, precum şi a coordonării vizual-motorie. Totuşi, în acest sens, rezultatele nu sunt pe deplin concludente, existând şi date contradictorii raportate de unele studii.

Domenii de indicaţie

Insuficienţa venoasă cronică, prevenirea afecţiunilor cardiovasculare, astmul, osteoartrita, diabetul şi dismenoreea sunt acele recomandări de utilizare a Pycnogenolului care beneficiază de un suport ştiinţific puternic din perspectiva datelor clinice. Alte utilizări potenţiale ale extractului, dar care sunt mai puţin susţinute, se referă la tratamentul spasmelor musculare, gingivitelor, disfuncţiei erectile, melasmei sau migrenei.

Contraindicaţii şi efecte adverse

Nu sunt cunoscute contraindicaţii pentru Pycnogenol. Se recomandă totuşi ca acesta să nu se administreze în primele trei luni de sarcină, alăptare şi la copiii sub 12 ani, din cauza datelor insuficiente sau a lipsei de experienţă clinică.

Incidenţa reacţiilor adverse este mică; au fost raportate tulburări gastrointestinale, cefalee, ameţeli, sensibilizare cutanată, dar acestea sunt moderate şi tranzitorii.

Interacţiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

Pentru Pycnogenolul administrat *intern*, studiile clinice au sugerat un interval optim de dozaj între 40 şi 100 mg/zi. În funcţie de indicaţie, dozele recomandate pentru Pycnogenol la administrare orală sunt după cum urmează:
- insuficienţă venoasă: 50 mg/zi. În stadiile severe ale afecţiunii se administrează doze de 100-150 mg/zi pentru o perioadă limitată la patru săptămâni, după care se revine la doza de întreţinere (50 mg/zi);
- menţinerea sănătăţii cardiovasculare: 25 mg/zi;

- hipertensiune arterială: 50-100 mg/zi;
- antiagregant plachetar: 50-100 mg/zi;
- diabet: 50 mg × 2/zi;
- osteoartrită, astm: 100 mg/zi;
- dismenoree: 30 mg × 1-2/zi;
- antioxidant: cel puțin 20 mg/zi.

4.1.6.7. Produse vegetale care conțin izoflavone

Sojae semen

Reprezintă semințele recoltate de la *Glycine max* (L.) Merr. [sin. *Glycine soja* Sieb. et Zucc., sin. *Soja hispida* (Moench) Maxim] din familia *Fabaceae*, cunoscută sub denumirea de soia.

Se presupune că soia este originară din Asia (China, Japonia), dar nu crește astăzi în flora spontană; diferitele varietăți se cultivă pe tot globul în scop alimentar, fiind specia oleaginoasă cea mai cultivată.

Soia prezintă în sol o rădăcină pivotantă cu numeroase radicele secundare acoperite de nodozități cauzate de simbioza cu bacteriile din genul *Rhisobium*, care le asigură sursa de azot. Planta ajunge la 1-1,5 m, are aspectul unui vrej de fasole și formează păstăi păroase, lungi de aproximativ 10 cm, în care se găsesc 2-4 semințe sferice galben-verzui.

Compoziție chimică

Semințele de soia conțin:

- aproximativ 40% *proteine*, din care 80% sunt globuline;
- aproximativ 20% *ulei gras*, constituit din gliceride ale acizilor linoleic (50%), oleic (30%), linolenic (7%) și aproximativ 15% acid palmitic și stearic. Uleiul de soia rafinat reprezintă unul dintre uleiurile alimentare importante (vezi subcapitolul 3.2.7.);
- *acid fitic* (1,4%). Acesta este un derivat de esterificare a mio-inozitolului (hexahidroxiciclohexan) cu șase resturi de acid fosforic (figura 113). Substanța reprezintă o modalitate de rezervă pentru fosfați, găsindu-se în boabele de soia sub forma cristalelor greu solubile de fitină (fitat dublu de calciu și magneziu) integrate în proteine. Din punct de vedere teoretic, o alimentație unilaterală cu produse din soia poate duce la formarea unor complecși fitici insolubili, realizați cu calciul, magneziul, fierul și zincul din organism, astfel încât aceste minerale ar trebui înlocuite prin aport exogen;

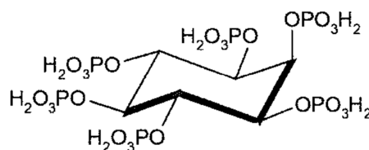


Figura 113. Acidul fitic

- aproximativ 30% *carbohidrați*. Compușii de rezervă nu sunt constituiți din amidon, ci din zaharoză și pentoze, iar substanțele „balast" sunt de fapt xilogalactomanani și arabinogalactani;
- 4-5% *saponozide triterpenice*, amare, localizate în tegumentul seminal și hipocotil (sunt îndepărtate mecanic la prelucrarea boabelor, astfel încât gustul aproape dispare). Până în prezent s-au separat mai mult de zece componente, atât mono-, cât și bisdesmozide. Structural sunt derivați de oleanan, subîmpărțiți în așa-numitele saponine din soia de tip A și B (figura 114):

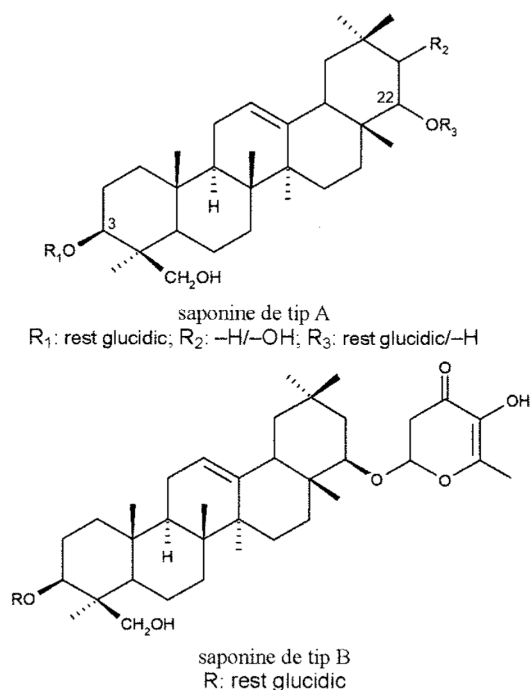


Figura 114. Derivați de oleanan din soia

Saponinele grupei A sunt bidesmozide, la care catena glucidică se fixează la grupările hidroxil din pozițiile 3 și 22, în timp ce în cazul celor din grupa B compușii genuini sunt monodesmozide, care la OH de la C22 prezintă un rest 2,3-dihidro-2,5-dihidroxi-6-metil-pironă (DDMP), foarte labil și care în timpul extracției sau izolării se scindează și se pierde;

- aproximativ 2% *fosfatide* (lecitină din soia), care separate își găsesc multiple utilizări în industria alimentară, amestecul de fosfatidilcoline purificate găsindu-și loc și în profilaxia și terapia unor afecțiuni hepatice, neurologice și aterosclerotice;
- aproximativ 0,3% *izoflavone* (derivate mai ales de la gliciteină și genisteină, mai puțin daidzeină), sub formă liberă sau glicozidată (figura 115). Raportul derivaților glicozidați în produsele de soia este de 1:1: 0,1 (genisteină : glicetină : daidzeină), dar în produsele fermentate se găsesc mai ales agliconii liberi;
- *flavonoide* derivate de la kemferol și cvercetol;
- aproximativ 2% *inhibitori de proteinaze* care inactivează enzimele proteolitice din intestinul subțire (tripsina, chimotripsina), digestia proteinelor nemaifăcându-se în condiții optime. Până în prezent, în soia s-au identificat trei astfel de inhibitori, cel

mai eficient dovedindu-se aşa-numitul inhibitor Bowman-Birk, foarte greu de îndepărtat din produs chiar şi prin pasteurizare, fiind termorezistent şi stabil în prezenţa acizilor, a alcaliilor, pepsinei şi papainei. Ingerarea a 100 g seminţe de soia contribuie la contracararea acţiunii proteolitice a întregii cantităţi de tripsină şi chimotripsină secretată de un adult pe parcursul a 24 de ore;

- *glicoproteine alergene*, precum β-conglicinina, motiv pentru care, din cei aproximativ 2% copii mici care la nivel mondial dezvoltă alergii alimentare, 0,3% sunt hrăniţi cu produse din soia;
- *substanţe minerale*, în majoritate fosfaţi alcalini. De aceea, seminţele de soia se prelucrează mai întâi pentru obţinerea uleiului (mai rar prin presare şi mai frecvent prin extracţia cu solvenţi la cald), din ulei separându-se apoi lecitina (fosfatidilcolina în amestec), utilizată ca hepatoprotector.

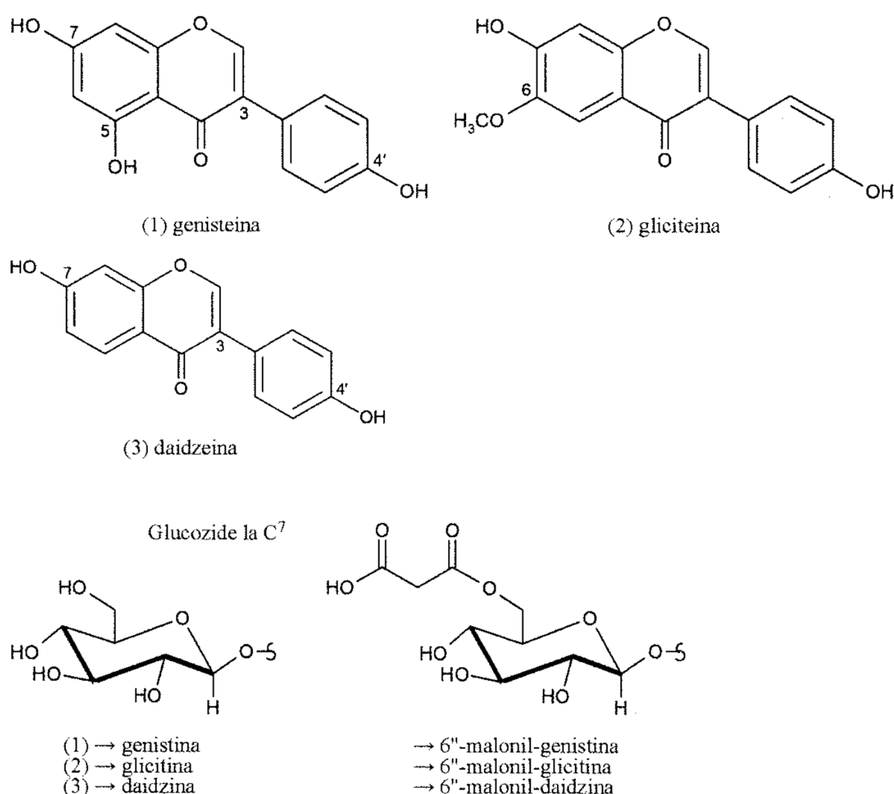


Figura 115. Izoflavone din soia

Stigmasterolul separat din fracţiunea insaponifiabilă a uleiului de soia se foloseşte ca materie primă pentru sinteza parţială a unor hormoni steroidieni, iar turtele rămase de la extracţie şi presare fie se usucă şi se macină pentru obţinerea proteinei din soia de uz alimentar, fie se prelucrează sub formă de furaje bogate în proteine. De asemenea, făina din turtele de presare se poate fermenta în prezenţa unei culturi de *Aspergillus orizae*, când rezultă cunoscutul sos de soia (sos Shoyu).

Dacă turtele de presare se extrag cu alcool, se pot separa izoflavonele, importante din punct de vedere farmacologic, care se regăsesc şi în laptele de soia în concentraţii de 80-90 mg%. Laptele de soia se obţine din seminţe înmuiate într-o cantitate de zece

ori mai mare de apă, care după 12-18 ore de macerare se mărunţesc. Suspensia rezultată se pasteurizează pentru coagularea inhibitorilor de proteaze şi a lipoxigenazelor, după care, încă fierbinte, se centrifughează. Lichidul lactescent are un gust care aminteşte de cel de nuci şi se recomandă pentru bebeluşii şi copiii care suferă de galactozemie sau nu suportă lactoza. Astfel, nou-născuţii hrăniţi cu lapte de soia pot ingera zilnic cantităţi de până la 20 mg izoflavone/kg greutate corporală (în principal genisteină şi daidzeină), ceea ce reprezintă mult mai mult faţă de doza de 80 mg izoflavone/zi recomandată femeilor (adulte!) pentru combaterea simptomatologiei din menopauză.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

În afara uleiului de soia (*Sojae oleum*) şi a lecitinei din soia (*Lecithinum vegetabile*), în terapeutică se folosesc extractele standardizate în izoflavone. Acţiunea biologică a izoflavonelor în organismul uman este una complexă, efectul în plan celular fiind dependent de o multitudine de factori locali (densitatea relativă a receptorilor pentru estrogeni -ER-, coactivatorii şi corepresorii prezenţi în tipul de celulă/ţesut la nivelul căruia acţionează), precum şi de natura răspunsurilor pe care interacţiunea receptor/gene estrogen-reglatoare le declanşează.

Fitoestrogenii din soia au o afinitate mare faţă de ERβ, funcţionând ca *modulatori selectivi de receptori pentru estrogeni* (SERM), exercitând atât efecte estrogen-agoniste, cât şi estrogen-antagoniste, reducând imbalanţa hormonală. Afinitatea genisteinei şi a daidzeinei faţă de ERβ este doar de trei ori mai mică comparativ cu cea a estradiolului, dar faţă de ERα este de 100-10.000 de ori mai mică (de unde şi exprimarea modulatori selectivi). În acest fel, fitoestrogenii devin liganzi exogeni pentru ERβ, dar nu şi pentru ERα. Această afinitate diferită a izoflavonelor (de exemplu, genisteina) faţă de ER se explică prin conformaţia diferită a domeniului ligand-activ, complementară receptorilor estrogenici α şi, respectiv, β (figura 116).

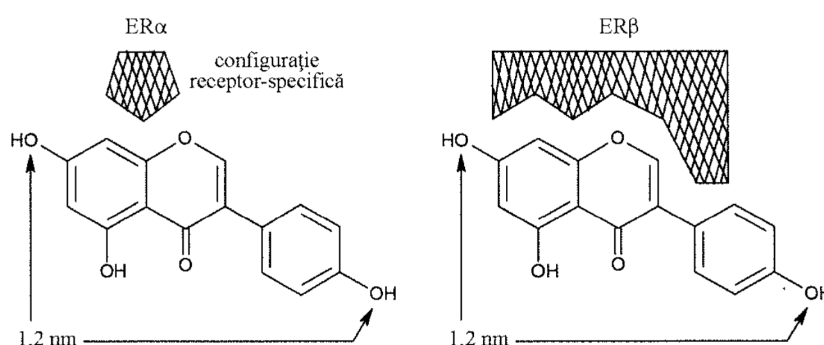


Figura 116. Afinitatea diferită a genisteinei dependent de conformaţia ligand-specifică a receptorilor ERα şi ERβ

Studiile clinice efectuate cu concentrate de izoflavone (mai ales din soia şi trifoi roşu) au demonstrat că administrarea unor astfel de preparate (în doze zilnice de 40-100 mg izoflavone) femeilor în premenopauză (când predomină indispoziţiile şi tulburările de ciclu menstrual), perimenopauză (caracterizată prin amenoree, tulburări de somn, bufeuri)

şi postmenopauză (predominante fiind stările de oboseală, depresiile, osteoporoza şi dezvoltarea unor afecţiuni cardiovasculare) sunt benefice:

- reducând simptomatologia caracteristică (insomnia, bufeurile, depresia) din menopauză;
- prevenind apariţia osteoporozei;
- prevenind instalarea unor afecţiuni cardiovasculare;
- dezvoltând posibile acţiuni antiaging.

În concluzie, extractele din soia standardizate în izoflavone acţionează:

- estrogen (pe ERβ);
- antiestrogen (în doze mari);
- antioxidant;
- uşor hipocolesterolemiant;
- eventual chemopreventiv în cancer;
- protector cardiovascular (la administrare zilnică de 80 mg izoflavone timp de 12 săptămâni cresc calităţile reologice ale sângelui şi se evită apariţia unor episoade ischemice);
- antiinflamator blând;
- antiosteoporotic.

Acţiunea profilactică faţă de riscul de a dezvolta unele forme de cancer (de sân, prostată, gastrointestinal) este evidentă doar la populaţiile din China şi Japonia, care consumă constant preparate alimentare (lapte, sos, tofu, miso, natto, proteine din soia) ca sursă vegetală de proteine, pe toată durata vieţii. Aderarea lor la un regim alimentar occidental anulează avantajul pe care l-a adus dieta cu soia, astfel încât persoanele care la vârsta adolescentă sau adultă îşi schimbă dieta şi stilul de viaţă se expun riscurilor cunoscute pentru occidentali.

În afară de acest efect tumorpreventiv, izoflavonele exercită şi un uşor efect *antidiabetic* (sunt hipoglicemiante), la baza acestor acţiuni aflându-se o stimulare blândă a proliferării insulelor β-Langerhans, urmarea fiind o creştere moderată a secreţiei de insulină endogenă. Preparatele alimentare obţinute din seminţele de soia vin şi ele cu un efect slab hipolipidemiant şi hipocolesterolemiant, responsabile fiind, în acest caz, fibrele, dar şi lecitina. O dietă bogată în lecitină creşte valoarea aşa-numitului colesterol „bun" (HDL) şi reduce colesterolul „rău" (LDL).

Suplimentele alimentare care condiţionează extracte din soia conţin de fapt agliconi izoflavonici, care au rezultat ca urmare a unei fermentări controlate. Chiar dacă în extract au rămas cantităţi mici de glicozide, acestea sunt scindate la nivel intestinal la agliconi, care se resorb sub formă de sulfaţi şi glucuronaţi (ca metaboliţi de fază II) ce ajung în circuitul sanguin. La nivelul intestinului gros, agliconii izoflavonici funcţionează ca substrat pentru enterobacterii, când se formează metaboliţii de dehidrogenare redaţi în figura 117 şi care ajung parţial din nou în sânge.

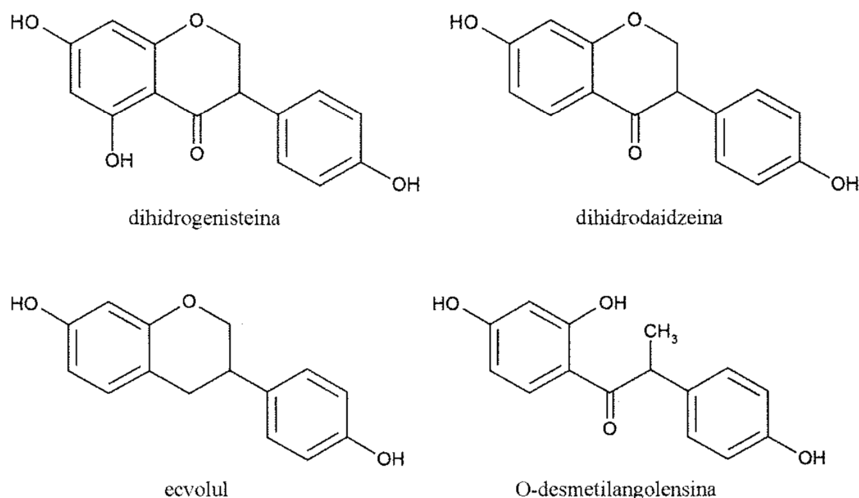


Figura 117. Metaboliți ai activității florei intestinale asupra izoflavonoidelor ingerate

Dintre toți compușii, comparativ cu genisteina și daidzeina, ecvolul are afinitatea cea mai mare față de ERα și ERβ și totodată are acțiune antiandrogenă în cancerul de prostată.

Domenii de indicație

Extractele de soia standardizate în izoflavone se comercializează sub forma suplimentelor alimentare care se indică în doză zilnică de 80-120 mg pentru:

- reducerea tulburărilor vegetative din menopauză (transpirații, nervozitate, insomnie, bufeuri);
- reducerea atrofiei urogenitale la femeile aflate la menopauză;
- reducerea riscului de afecțiuni cardiovasculare;
- profilaxia osteoporozei;
- efect antiaging, bazat pe protejarea celulară datorită acțiunii antioxidante (mai ales la aplicare externă, sub formă de creme).

Studii recente adaugă ca domenii de indicații:

- tulburări ovariene (sindrom polichistic);
- dureri de cap de tip migrenos din timpul ciclului menstrual;
- menținerea elasticității țesutului cutanat.

Contraindicații și efecte adverse

Semințele de soia sunt pe lista alimentelor care pot cauza alergii. Utilizarea suplimentelor alimentare cu extracte din soia standardizate este sigură când este folosită pe termen scurt (până la șase luni). Soia poate provoca unele efecte gastrointestinale ușoare, cum ar fi constipația, balonarea și greața. Soia poate afecta de asemenea funcția tiroidiană în special în cazul persoanelor care suferă de deficiență de iod.

Interacțiuni medicamentoase

Suplimentele alimentare care condiționează izoflavonele din semințele de soia interacționează cu medicația antidepresivă de tip IMAO, medicația antidiabetică, antihipertensivă, diuretică, cu tamoxifen sau warfarină, cu levotiroxină sau cu estrogeni.

În perioadele când pacientul urmează un tratament cu antibiotice, este bine să se întrerupă administrarea produselor cu izoflavone, deoarece în lipsa enterobacteriilor acestea nu mai pot fi metabolizate la ecvol şi analogi.

Dozaj

Studiile clinice efectuate cu izoflavone până în prezent recomandă femeilor aflate la menopauză preparate care conţin 40-120 mg, aceasta din urmă fiind şi doza zilnică recomandată (chiar dacă par a fi sigure şi bine tolerate doze de până la 900 mg/zi). Având în vedere faptul că administrarea este pe termen lung (şase luni), este bine să nu se depăşească 120 mg/zi). Dacă simptomele continuă, preparatul poate fi înlocuit cu extract din trifoi roşu, mielărea (*Vitex agnus castus*) sau *Cimicifuga racemosa*, ultimele două neconţinând izoflavone.

Trifolii pratense herba/folium

Reprezintă partea aeriană înflorită sau frunzele de la specia *Trifolium pratense* L., din familia *Fabaceae*, cunoscută la noi sub denumirea de trifoi roşu.

Trifoiul roşu este o plantă anuală sau perenă, cu rădăcina pivotantă ramificată, adâncă.

Frunzele trifoliate cu peţiol stipelat la bază sunt formate din foliole obovate sau eliptice cu margine întreagă, cu o pată caracteristică în forma literei V, de culoare deschisă pe partea superioară a limbului.

Florile sunt grupate în inflorescenţe dense, globulare, sesile sau pedunculate, corola papilionată este roz-violet, având o nuanţă mai pală la bază.

Fructele sunt păstăi aplatizate cu 1-4 seminţe.

Compoziţie chimică

Partea aeriană înflorită a trifoiului roşu conţine:

- *izoflavonoide*: formononetina (40%), biochanina A (50%) (figura 99), daidzeina (7%), genisteina (2%), pratensina;
- alţi *derivaţi flavonoidici*: luteolină, kemferol, miricetol, cvercetol, izoramnetol, pectolinarină, ca atare sau sub formă glicozidată;
- *cumarine*: cumarină, medicagol;
- *saponozide*: soiasapogenolii B-F sub formă glicozidată, în urma hidrolizei rezultând în special arabinoza, glucoza, acidul glucuronic, ramnoza, xiloza;
- *ulei volatil*: conţinând 3-octanol, benzilaldehida, β-cariofilen, β-farnesen;
- *acizi organici*: precum acid ascorbic, α-cetoglutaric, succinic;
- *acizi fenolici*: acid cumaric, salicilic, faseolic;
- *rezine*;
- *galactozildigliceride*.

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

În ultimele decenii, trifoiul roşu a fost recomandat:

- pentru efectele de la nivelul metabolismului osos în menopauză;
- ca alternativă a terapiei de substituţie hormonală;
- ca hipolipemiant datorită conţinutului în izoflavonoide cu proprietăţi estrogenice.

În monografia dedicată florilor de trifoi roşu realizată de Organizaţia Mondială a Sănătaţii este precizat faptul că numeroase studii clinice au evaluat eficacitatea şi siguranţa administrării extractelor de trifoi roşu în simptomatologia asociată menopauzei, osteoporozei, hiperlipidemiei, cancerului de prostată, dar datele nu sunt suficiente pentru a susţine indicaţiile terapeutice, motiv pentru care extractele sunt condiţionate ca suplimente alimentare şi nu ca fitomedicamente.

Efectele estrogenice sunt datorate izoflavonelor şi într-o măsură mai mică cumestanilor.

Cele mai active izoflavonoide din extractul de trifoi roşu sunt biochanina A şi genisteina, care totodată predomină în extracte (la 10 mg izoflavonoide, raportul între componente este 6,15:2:1:0,85 – biochanina A: formononetina : genisteina : daidzeina).

Ca mecanism de acţiune, acesta este unul de tip agonist pentru receptorii estrogenici, acţionând deci prin feedback negativ, scăzând:

- nivelul hormonului de eliberare a gonadotropinelor (GmrH);
- nivelul hormonului de stimulare foliculară (FSH);
- nivelul hormonului luteinizant (LH).

Pe baza asemănării structurale cu 17-β-estradiolul, izoflavonele din trifoiul roşu acţionează ca modulatori selectivi pentru ERβ, care se găsesc în cantitate mare în cord, oase şi creier. Aceşti fitoestrogeni exercită o uşoară acţiune cardioprotectoare (îmbunătăţesc elasticitatea arterială şi reduc tendinţa la oxidare a LDL-colesterolului).

Experimental, izoflavonele din trifoi s-au dovedit şi *tumorpreventive*, ele inhibând tirozinkinaza şi ADN-topoizomeraza. Enzima tirozinkinază stimulează proliferarea celulară prin intermediul transducţiei semnalului de stimulare a factorului de creştere; experimental, genisteina inhibă în mod deosebit proliferarea celulelor umane de melanom şi leucemie. De aici rezultă însă că o administrare de scurtă durată nu poate dezvolta un astfel de efect profilactic.

Acţiunea antioxidantă se explică, pe de o parte, prin inhibarea formării de anion superoxid, iar, pe de altă parte, genisteina induce activitatea enzimelor catalază, superoxiddismutază şi glutation, care au efect de captatori de radicali liberi.

Domenii de indicaţie

Suplimentele alimentare cu extracte din trifoi roşu ar putea fi recomandate în ameliorarea tulburărilor vegetative din menopauză.

Există de asemenea o serie de studii apărute în ultimii ani, care recomandă utilizarea de extracte din trifoi roşu pentru reducerea masei corporale la femeile supraponderale, mai ales pe baza diminuării nivelului colesterolului sanguin, a trigliceridelor şi a lipoproteinelor cu densitate mică. Totuşi, efectele hipocolesterolemiante, ca şi cele de creştere a elasticităţii arteriale, de cardioprotecţie şi prevenţie a apariţiei unor forme de cancer sau antiinflamatoare nu sunt vizibile la un tratament de scurtă durată (sub opt săptămâni).

Contraindicaţii şi efecte adverse

Nu se cunosc contraindicaţii dacă tratamentul se adresează femeilor ajunse la menopauză. Nu se asociază unui tratament de substituţie hormonală cu estrogeni şi nu se administrează pacientelor cu carcinom mamar sau predispoziţie genetică pentru acesta,

deoarece administrarea prelungită ar putea activa proliferarea unor celule canceroase mamare. De asemenea, nu se instituie tratament cu doze mari de izoflavone (peste 50 mg/zi) la femei însărcinate sau fertile care își doresc copii, deoarece se știe încă din timpul celui de-al Doilea Război Mondial că mai ales formononetina și biochanina A pot determina infertilitate și avort. La sfârșitul celui de-al Doilea Război Mondial, din lipsa hranei, olandezii fierbeau sau coceau tuberculii de lalele și îi consumau, urmarea fiind un număr mare de avorturi cauzate de prezența celor două izoflavone în produsul vegetal. De altfel, se știe că în Tibet, unde mazărea uscată reprezintă principala sursă de proteină în alimentație, aceasta constituie totodată factorul de control al natalității în zonă.

Efectele secundare constau în apariția (rareori) a greței sau a unei stări de rău, care după câteva zile dispare.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

În mod tradițional se poate recomanda administrarea de *infuzie* sau *decoct* de trifoi roșu/zi, în timp ce există posibilitatea obținerii unor *extracte fluide* (1:1, cu etanol 25% sau tinctură 1:10, cu etanol 45%) din care se prescriu 1-3 ml diluați în apă, de trei ori/zi.

Pentru a controla conținutul în principii active se preferă preparate care condiționează *extracte uscate*, standardizate în 40-50 mg izoflavone/doză. Doza zilnică este de 40-80 mg.

Medicaginis herba

Produsul vegetal este constituit din partea aeriană înflorită a speciei *Medicago sativa* L. din familia *Fabaceae*, lucernă sau alfalfa.

Plantă ierboasă, perenă, cu rădăcina pivotantă, lungă de 1-2 până la 6 m și cu stoloni scurți, lucerna prezintă o tulpină erectă, ușor muchiată.

Frunzele alterne sunt trifoliate sau imparipenat compuse cu foliole obovat- sau lanceolat-cuneate, cu margini întregi sau mucronat dințate anterior.

Florile sunt grupate în raceme axilare, cu o corolă albastră-violacee, ce are stindardul încovoiat în exterior, mai lung decât aripile și carena.

Fructul este o păstaie glabră, răsucită, formând 3-4 spirale.

Compoziție chimică

Partea aeriană înflorită de lucernă conține:

- *izoflavone*: daidzeină, genisteină, gliciteină, puerarină, formononetină, biochanină A;
- alte *flavonoide*: derivați de luteolină, kemferol, cvercetol, miricetol, apigenol;
- *saponine triterpenice* (soiasapogenolii A-F, hederagenol, acid medicagenic) libere și glicozidate (figura 118);
- *cumarine*: cumarină, dafnoretină, scopoletol, luceonol, sativol, trifoliol;
- *fitosteroli*;
- *lipide*: gliceride ale acizilor linoleic și linolenic;
- *proteine* și *aminoacizi*: arginină, asparagină, lizină, L-canavanină;
- *alți compuși*: carotenoide, vitamine, minerale, alcaloizi (trigonelină), ulei volatil.

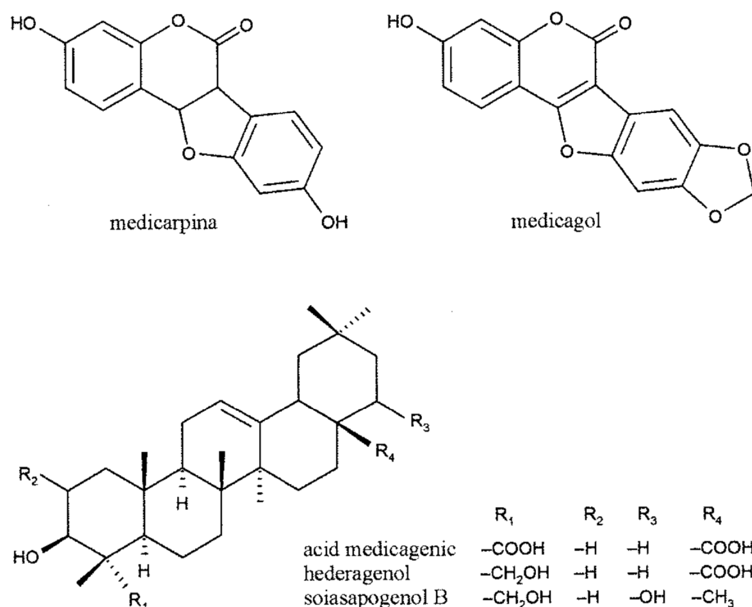


Figura 118. Componente bioactive din partea aeriană înflorită de lucernă

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Originară din Asia, lucerna este una dintre cele mai vechi plante cultivate pentru furaje la animale, denumirea de alfalfa provenind de la termenul în limba arabă „al-fal-fa" cu semnificația „părintele tuturor alimentelor".

Partea aeriană acționează prin principiile sale active ca:

- *hipocolesterolemiant*, prin reducerea absorbției intestinale a colesterolului și creșterea eliminării acizilor biliari fără a afecta nivelul HDL-colesterolului;
- *antioxidant*;
- *antiaterosclerotic*;
- *hipoglicemiant*. Extractele apoase și alcoolice reduc nivelul glicemiei prin stimularea secreției de insulină endogenă prin concentrațiile ridicate în mangan.

Prezența conținutului ridicat în izoflavone, dar mai ales a cumestanilor din lucernă (cumestrolul fiind responsabil de efectul de inhibare a ovulației și supresie a fazei de estrus la animale) explică infertilitatea animalelor furajate astfel. Extractele au fost testate și pentru combaterea simptomatologiei neurovegetative din climacterium la femei. Efectele *estrogenice* discutate sunt considerate a fi potențiale tratamente în cancerele estrogen-dependente.

Acțiunea *antimicrobiană* a extractelor din lucernă a fost dovedită pentru sapogenolii izolați, atât față de bacterii grampozitive, cât și față de bacterii gramnegative. Efectele antifungice și nematocide înregistrate sunt mai modeste și depind de prezența acidului medicagenic.

Domenii de indicație

Preparatele cu extracte din lucernă sunt indicate în tratamentul:

- hipercolesterolemiei;
- diabetului zaharat de tip II;
- bolilor articulare.

De asemenea, datorită conținutului bogat în vitamine și minerale, aceste preparate sunt recomandate în avitaminoze A, C, E, K și în convalescență.

Contraindicații și efecte adverse

Pacienții cu diagnosticul de lupus sistemic eritematos (SLE) sau alte patologii autoimune trebuie să evite folosirea preparatelor cu lucernă. Au fost raportate inducerea unor sindroame asemănatoare SLE, efect atribuit L-canavaninei, aminoacid non-proteinogen, cu structură analoagă argininei, interferând astfel cu încorporarea acesteia în structuri proteice.

De asemenea, precauții se recomandă pacienților diabetici din cauza posibilității unui efect hipoglicemiant.

În sarcină și alăptare nu se indică consumul de semințe de lucernă sau al altor preparate cu lucernă. Deși nu s-a dovedit efectul teratogen, studiile care să confirme siguranța nu sunt suficiente, iar efectul estrogenic al cumestrolului încă nu a fost elucidat în sarcină sau alăptare. Unele varietăți de cultură conțin stahidrină, un stimulant uterin.

Interacțiuni medicamentoase

Lucerna poate reduce efectul medicației anticoagulante de tip warfarină. Preparatele cu lucernă pot avea efecte aditive prin coadministrare cu medicamente hipocolesterolemiante sau hipoglicemiante.

Din cauza efectului estrogenic, preparatele cu lucernă pot influența terapia de substituție hormonală sau tratamentul cu anticoncepționale orale, motiv pentru care nu se asociază acestora.

Dozaj

Tradițional, lucerna este recomandată sub formă de produs vegetal uscat, 5-10 g pentru *infuzie* sau 5-10 ml *extract alcoolic* (1:1 în etanol 25%), administrat de trei ori pe zi. Literatura nu prevede o standardizare a extractelor din lucernă.

Preparate de tip tablete indicate în hipercolesterolemie, conținând 1 g de lucernă (procesare patentată), sunt recomandate câte două de trei ori pe zi, timp de două luni, după care doza se reduce la o tabletă de trei ori pe zi.

Puerariae radix

Rădăcinile prelevate de la trei specii asiatice de *Pueraria*, *P. mirifica* Airy Shaw & Suvatab, *P. montana* var. *lobata* (Willd) Ohuri (sin. *P. lobata* Ohuri) și *P. thomsonii* Benth. din familia *Fabaceae*, sunt cunoscute de mult timp în medicina tradițională din zonă sub denumirea de *kudzu* și *ge gen*.

Sunt liane perene, cu tulpini păroase, brune, cu o lungime de până la 10 m. *Rădăcina* tuberizată este voluminoasă, lungă de până la 2 m, având un diametru de 20-45 cm.

Frunzele sunt alterne, trifoliate, iar *florile* grupate în panicule sunt papilionate, de culoare roz-violet, gălbui în centru și emană un parfum dulceag ce amintește de struguri.

Fructele tipice de fabacee sunt păstăi aplatizate, brune, păroase și conțin 3-10 semințe ovoid-elipsoidale, de culoare brun-roșcată.

În medicina tradițională din zonă se folosesc atât tuberobulbii, cât și florile de *kudzu*.

Tuberobulbii decorticați (P. *thomsonii*) sau nedecorticați se taie în rondele, cuburi sau pe lungimea lor și se usucă.

Compoziție chimică

Puerariae radix conține:

- aproximativ 2% *izoflavone* libere sau glicozidate (daidzeina/daidzina, genisteina/genistina, puerarina) (figura 119);
- *cumestani* precum cumestrolul, miroestrolul/dezoximiroestrolul, puerarolul;
- *saponine* derivate de la oleanan (kudzu-sapogenolii A, B și glicozidele acestora);
- alte *flavonoide*, glicozide și agliconi;
- *substanțe de rezervă*.

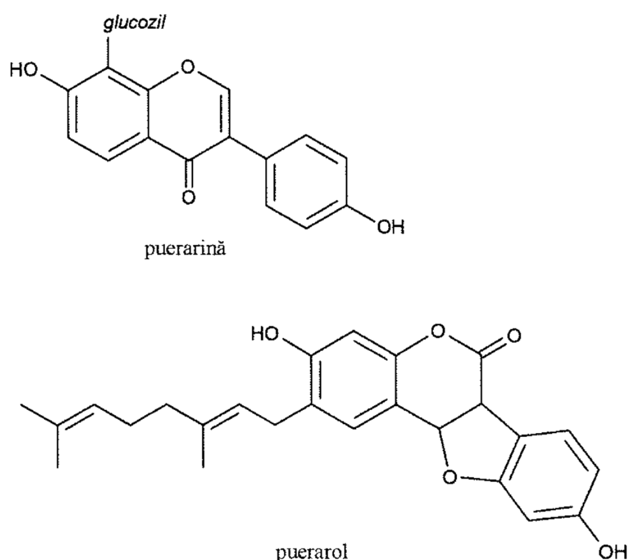


Figura 119. C-glicozida izoflavonică puerarina și prenilcumestrolul puerarol, din tuberobulbii speciilor de *Pueraria*

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Datorită utilizării pe scară largă în medicina tradițională a Asiei de Sud-Est și a conținutului în izoflavone și cumestani, prin experimentele pe animale s-au evidențiat efectele:

- de modificare a ciclului menstrual;
- de reducere a simptomatologiei vegetative în menopauză (agitație, insomnii, bufeuri, transpirații nocturne);
- de redare și menținere a elasticității cutanate;
- antihipertensive și antiaritmice;
- antianginoase;
- antipiretice;
- relaxant musculare.

Aplicarea unor creme sau loțiuni care conțin extracte din *Puerariae radix* se utilizează în cosmetologie în scopul prevenirii ridării pielii, a revenirii acesteia la o turgescență mai bună, măștile pentru păr îmbunătățind structura acestuia.

Sub forma suplimentelor alimentare se administrează intern, pentru a crește fermitatea țesutului mamar și a reduce durerile de sân din sindromul premenstrual.

Mecanismul de acțiune nu este încă total elucidat, dar probabil se bazează pe aceleași elemente discutate în legătură cu izoflavonele. Cercetări efectuate în ultimii ani au demonstrat pentru puerarină un efect cardioprotector, administrarea sa:

- reducând presiunea arterială sistolică și diastolică;
- scăzând consumul de oxigen de către miocard;
- inducând efect vasorelaxant prin creșterea nivelului de oxid nitric la nivel endotelial;
- producând inhibare β-adrenergică;
- reducând activitatea reninei și angiotensinei II;
- reducând agregarea plachetară și diminuând vâscozitatea sângelui;
- producând efecte antiaritmice.

Puerarina acționează antiischemic prin inhibarea depolarizării membranei mitocondriale la nivelul miocitelor cardiace. Compusul contribuie și la refacerea zonei ischemice prin inducerea angiogenezei alături de proprietățile vasodilatatoare.

Efectele benefice ale puerarinei au fost studiate în cazul accidentelor vasculare cerebrale, acționând prin diverse *mecanisme*:

- antiinflamator;
- antiapoptotic;
- neuroprotector, inclusiv prin efect vasodilatator;
- reglator al angiogenezei;

Studii clinice au demonstrat beneficii superioare prin coadministrarea preparatelor pe bază de kudzu alături de tratamentul consacrat.

În medicina tradițională chineză, rădăcina de kudzu se folosește de mii de ani în tratamentul diabetului zaharat. Atât extractele vegetale, cât și puerarina pură normalizează nivelul glicemiei și fenomenele asociate acesteia, acționând prin inducerea diferențierii adipocitare, creșterii sensibilității acestora față de insulină și captării glucozei de către țesutul adipos. Puerarina a demonstrat efecte protectoare față de complicațiile diabetului zaharat, prevenind instalarea retinopatiei diabetice, a disfuncției vasculare, dar și a neuropatiei diabetice.

Pentru extractele din rădăcini de *P. lobata* a fost evidențiat efectul hipocolesterolemiant, de reducere a trigliceridelor serice, concomitent cu creșterea nivelului HDL-colesterolului, la pacienți cu hiperlipidemie.

Domenii de indicație

Având în vedere faptul că preparatele obținute cu extract din rădăcini de *Pueraria* nu sunt admise ca medicamente în Europa (deoarece studiile întreprinse conform reglementărilor sunt incomplete și siguranța pacientului nu poate fi asigurată), ar trebui acordată o atenție sporită suplimentelor alimentare care se importă.

Beneficiile pentru sănătate pe care le-ar aduce aceste preparate se plasează în sfera:

- afecțiunilor cardiovasculare;
- circulației periferice și cerebrale;
- diabetului zaharat;
- sindromului climacteric.

Contraindicații și efecte adverse

Preparatele pe bază de kudzu nu se indică femeilor însărcinate, celor care alăptează, copiilor sub 18 ani din cauza studiilor insuficiente.

Se evită administrarea la pacienții cu antecedente de tip alergic sau cu hipersensibilitate la *Pueraria* sau la alte plante din familia *Fabaceae*.

Interacțiuni medicamentoase

În asociere cu anticoagulante sau antiagregante plachetare, kudzu prezintă risc de hemoragii. Din pricina daidzinei prezente, rădăcina de *Pueraria* poate interfera, teoretic, cu efectele altor preparate antiaritmice. Aceste produse pot interfera și cu alte antihipertensive, inducând vasodilatație și hipotensiune arterială.

Prin coadministrarea cu antidiabetice orale, preparatele cu *Pueraria* pot induce hipoglicemie, impunându-se astfel monitorizarea valorilor glicemiei.

Dozaj

Este recomandată folosirea extractelor standardizate în izoflavone din rădăcina de kudzu. Un extract mai frecvent folosit în studii și în terapie este NPI-031, conținând 125 mg izoflavone (19% puerarină, 4% daidzină, 2% daidzeină) sub formă de capsule 500 mg.

În alcoolism se recomandă administrarea a 1,2 g extract de kudzu de două ori pe zi, timp de o lună.

Simptomatologia asociată menopauzei este ameliorată prin administrarea a 20-100 mg izoflavone din *extract* din *P. mirifica*, o dată pe zi, timp de șase luni sau *pulbere* de kudzu echivalentă la 100 mg izoflavone, dizolvată în apă, o dată pe zi, timp de trei luni.

În patologia cardiovasculară, se indică 400 mg *puerarină* timp de zece zile, iar pentru efectele hipolipemiante, *extract* de *P. mirifica* echivalent la 20-50 mg puerarină, oral, o dată sau de două ori pe zi, timp de două sau, respectiv, trei luni.

Ononidis radix

Rădăcinile se recoltează de la specia perenă, subarbustul *Ononis spinosa* L., osul-iepurelui sau sudoarea-calului din familia *Fabaceae*.

În pământ, planta dezvoltă un rizom care se continuă cu o rădăcină flexibilă de aproximativ 30 cm. Partea aeriană este constituită dintr-o tulpină lignificată la bază, ramificată, spinoasă și păroasă, înaltă de aproximativ 70 cm. Pe ramuri se găsesc spini rigizi, grupați câte 2-3 în lateralul unui spin terminal.

Frunzele inferioare sunt trifoliate, cu foliolele ovale, stipele amplexicaule și marginile dințate; prezintă peri glandulari. Frunzele superioare sunt simple.

Florile, de tip papilionaceu, roz cu dungi mai închise sunt grupate în vârful tulpinii, aflându-se la subsuoara unei bractee.

Fructul este o păstaie mică, păroasă, cu 1-2 semințe. La exterior, rădăcina are o culoare brun-cenușie, fiind mai deschisă la interior; pulberea are miros slab, necaracteristic, iar gustul, inițial dulceag, devine apoi amar și astringent.

Compoziție chimică

Produsul vegetal conține:

- *izoflavone*, componenta principală fiind ononina (formononetin-7-glucozida) (figura 120), alături de formononetin-6”-malonat, biochanin A 7-glucozida și, respectiv, -6”-malonatul

Granica, S., Kluge, H., Horn, G., Matkowski, A., Kiss, A.K., 2015, „The phytochemical investigation of Agrimonia eupatoria L. and Agrimonia procera Wallr. as valid sources of Agrimoniae herba – the pharmacopoeial plant material", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 10 octombrie, 114, pp. 272-279.

Ivanova, D., Vankova, D., Nashar, M., 2013, „Agrimonia eupatoria tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects", *Archives of physiology and biochemistry*, 1 februarie, 119 (1), pp. 32-37.

Park, N.Y., Park, K.N., Lee, S.H., 2004, „Antimicrobial activities and food preservative effects of Agrimoniae herba", *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 33 (2), pp. 244-248.

Pelargonii radix

Bao, Y., Gao, Y., Koch, E., Pan, X., Jin, Y., Cui, X., 2015, „Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of Pelargonium sidoides, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis", *Phytomedicine*, 15 aprilie, 22 (4), pp. 504-509.

Edwards, S.E., da Costa Rocha, I., Williamson, E.M., Heinrich, M., 2015, „Pelargonium sidoides DC.; P. reniforme (Andrews) Curtis", *Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products*, 17 februarie, p. 291.

Pereira, A., Bester, M., Soundy, P., Apostolides, Z., 2015, „Activity-guided isolation and identification of the major antioxidant and anticancer compounds from a commercial Pelargonium sidoides tincture", *Medicinal Chemistry Research*, 1 noiembrie, 24(11), pp. 3838-3852.

Pereira, A.S., Bester, M.J., Apostolides, Z., 2017, „Exploring the anti-proliferative activity of Pelargonium sidoides DC with in silico target identification and network pharmacology", *Molecular diversity*, 1 noiembrie, 21 (4), 809-820.

Roth, M., Fang, L., Stolz, D., Tamm, M., 2019, „Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells", *PloS one*, 1 februarie, 14(2):e0210702.

Teschke, R., Frenzel, C., Wolff, A., Herzog, J., Glass, X., Schulze, J., Eickhoff, A., 2012, „Initially purported hepatotoxicity by Pelargonium sidoides: The dilemma of pharmacovigilance and proposals for improvement", *Annals of Hepatology*, 29 iulie, 11 (4), pp. 500-512.

4.1.8. Derivați antrachinonici

4.1.8.1. Generalități

Introducere

Compușii antrachinonici sau antranoidele importante terapeutic au acțiune laxativă și reprezintă un grup de substanțe bioactive derivate de la antracen, care se regăsesc în anumite plante și a căror caracteristică structurală este prezența în moleculă a una sau două grupări cetonice localizate în ciclul central și, respectiv, a două grupări OH fenolic substituite la C1 și C8. Majoritatea reprezentanților ce aparțin acestui grup de principii active mai au fixate pe nucleu grupări metil, oximetil sau carboxil în poziția C3, la care se adaugă, în unele cazuri, un oxidril sau oximetil la C6.

Primii compuşi care se formează în plante sunt antronele, respectiv antranolii tautomeri, coloraţi în galben şi care nu sunt stabili decât sub formă glicozidată. Antronele libere sunt oxidate mai întâi la oxantrone, respectiv antrahidrochinone care sunt apoi stabilizate din nou prin oxidare, când rezultă antrachinonele colorate în portocaliu până la roşu sau diantronele dimere, respectiv naftodiantrone cunoscute ca hipericine; hipericinele colorate în roşu-violaceu sunt lipsite de acţiune laxativă.

Drogurile terapeutic importante conţin antranoide ce aparţin la cinci subtipuri structurale, care pot fi sub formă redusă sau oxidată, liberă (agliconi) sau glicozidată (figura 142).

Antraderivaţii pot apărea în toate organele plantei, dar se acumulează în mod deosebit într-un organ, care reprezintă şi drogul medicinal.

În majoritatea drogurilor predomină glicozidele, care se găsesc sub forma mono- sau bis-O-glicozidelor. Alături de acestea, în unele produse vegetale există şi C-glicozide de tipul aloinei din *Aloe* sau C/O-glicozide cum ar fi cascarozidele sau aloinozidele. Glicozidarea se realizează de preferinţă la oxidrilii din poziţiile C1, C8, C6 şi C11.

Drept componente glucidice cu care se realizează glicozidarea, predomină glucoza şi ramnoza, în timp ce apioza, cu structură ramificată, se regăseşte doar la franguline şi glucofranguline în scoarţa de cruşân.

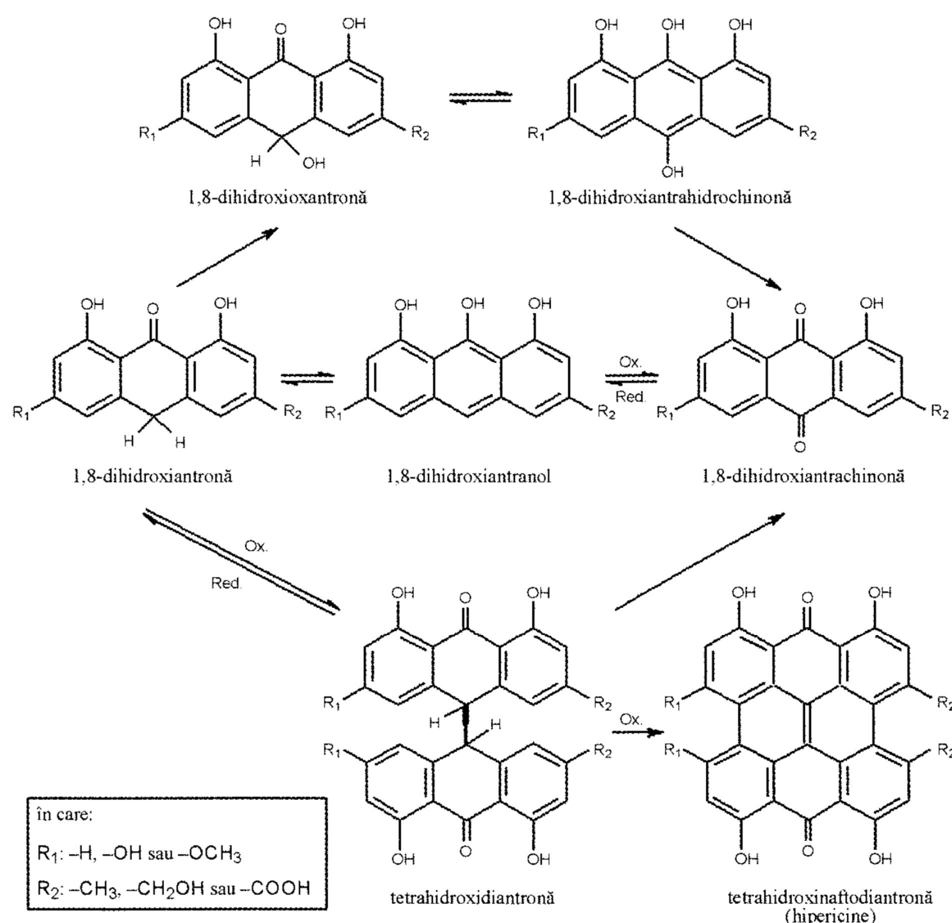


Figura 142. Tipuri de substituţie ale antraderivaţilor existenţi în produsele vegetale medicinale

În majoritatea drogurilor, formele antranoidice se găsesc alături de cele reduse. Caracteristice sunt:

- *O-glicozidele* pentru speciile *Rheum* și *Rhamnus frangula*;
- *C-glicozidele* pentru *Aloe* și *Rhamnus purshianus*;
- *diantronele* mai ales la speciile de *Cassia* (*Senna*).

În țesuturile tinere și produsele vegetale proaspăt recoltate predomină glicozidele antronice și diantronice, dar în timpul depozitării, în droguri crește conținutul în antraglicozide oxidate.

Raportul dintre glicozide/agliconi, respectiv antraderivați reduși/oxidați este diferit în funcție de organul plantei luat în considerare; acesta se modifică, pe de o parte, de-a lungul perioadei de vegetație, pe de altă parte variază în funcție de momentul recoltării, respectiv de condițiile de uscare și depozitare.

Agliconii antrachinonici existenți în drogurile laxative sunt redați în figura 143.

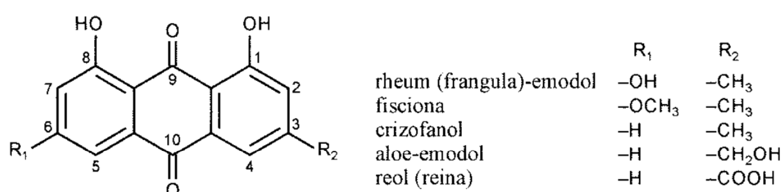


Figura 143. Agliconii antrachinonici cu importanță terapeutică

Biogeneză

Din punct de vedere biogenetic, antronele reprezintă octacetide rezultate prin condensarea a opt unități de acetil-coenzimă A, ceea ce presupune ca scheletul de bază să conțină 16 atomi de carbon. În realitate, doar la plantele inferioare apar structuri cu 16 atomi de carbon în moleculă, în timp ce la plantele superioare, acestea au 15 atomi; se presupune că, în acest caz, pe parcursul biosintezei se pierde un atom de carbon prin decarboxilare.

Proprietăți fizico-chimice

Antraderivații se prezintă sub formă de substanțe solide, cu puncte de topire ridicate, colorate (datorită dublelor legături conjugate) de la galben până la roșu-brun.

Glicozidele sunt substanțe amorfe sau cristalizate, în timp ce agliconii sunt întotdeauna cristalizați. Formele glicozidate sunt solubile în apă și în solvenți organici polari, mai ales la cald, iar agliconii se solubilizează în solvenți organici nepolari și alcooli.

Având caracter fenolic, se solubilizează în alcalii, cu care dau fenolați, cu modificarea culorii, datorită unui efect batocrom, aceasta trecând de la galben la roșu. Această proprietate este exploatată pentru identificarea și determinarea cantitativă a antrachinonelor în extractele obținute din materialul vegetal, fiind cunoscută ca reacția Bornträger.

De asemenea, antronele sunt substanțe cristalizate, de culoare galbenă, practic insolubile în apă, solubile în soluții alcaline, când dezvoltă o culoare galben intensă (anion fenolat); dacă soluția este lăsată în repaus, aceasta se colorează de sus în jos în roșu, deoarece antronele se autooxidează la aer la antrachinonele corespunzătoare.

Ca *reacții de identificare* se folosesc proprietățile chinonice:

- în prezența amoniacului sau a alcaliilor, antrachinonele sub formă de agliconi (extrași din materialul vegetal cu solvenți organici înainte sau după hidroliza acidă) se colorează în roșu (R. Bornträger), în timp ce antronele și diantronele dau colorații galbene deoarece fenolul din poziția peri dezvoltă o aciditate similară cu cea a unui carboxil;
- cu soluție metanolică de acetat de magneziu, antrachinonele dau chelați colorați în roșu, iar antronele formează chelați hexaatomici, de culoare galbenă;
- antronele nesubstituite la gruparea metilen din C10 dau cu o soluție metanolică de albastru de nitrotetrazoliu produși de reacție violeți sau albaștri-gri;
- extractele alcoolice pot fi analizate prin cromatografie pe strat subțire de silicagel G60, înainte și după hidroliză, eluarea făcându-se cu un solvent relativ polar (constituit din apă-metanol-acetat de etil 13:17:100); adăugarea de acid formic sau acetic favorizează separarea componentelor între ele.

Substanțele se caracterizează pe cromatoplacă prin colorația proprie, de la galben-portocaliu până la brun în VIS și fluorescență roșie în UV; prin derivatizare (pulverizare cu soluție apoasă sau etanolică de KOH), atât culoarea, cât și fluorescența se intensifică.

Evaluarea rezultatului se face prin utilizarea în paralel a unor antrachinone martor sau a unui extract autentic din același produs vegetal.

În droguri, derivații antranoidici se găsesc sub forma unor amestecuri constituite din compuși cu grade diferite de glicozidare sau oxidare. Tehnicile de *determinare cantitativă* prevăzute în farmacopei sunt metode convenționale la care rezultatele obținute deviază mult de la conținutul real, dar pentru nevoile practice sunt suficient de exacte. Prin oxidarea componentelor la antrachinone și hidroliza ozelor din glicozide se obține amestecul antrachinonic genuin sub forma hidroxiantrachinonelor libere, al căror conținut se determină fotometric.

Dacă până la începutul anului 2000 determinarea antrachinonelor se baza pe reacția Bornträger, *Ph. Eur.* descrie unele metode prin care hidroxiantrachinonele sunt trecute în chelații de magneziu corespunzători, de culoare roșie; în acest fel, se determină doar conținutul în antranoide glicozidate, agliconii nefiind doriți în drog. Din acest motiv, agliconii liberi se îndepărtează din produs înaintea dozării propriu-zise, prin extracția la rece cu un solvent organic nepolar, eventual acidulat, pentru împiedicarea disocierii grupărilor fenolice.

Conținutul uneia sau al mai multor componente antrachinonice poate fi stabilit prin aplicarea tehnicilor HPLC indicate în *Ph. Eur.*

Acțiune farmacologică și mecanism de acțiune

Drogurile care conțin antranoide sunt laxative de contact, la care mecanismul de acțiune se bazează pe o reacție biochimică, nefiind de natură fizică.

Derivații 1,8-dihidroxiantrachinonici se regăsesc în materialul vegetal sub forma O- sau C-glicozidelor sau a agliconilor (emodoli) cu grad de oxidare diferit; sunt laxative care acționează la nivelul intestinului gros, când este influențată mai ales motilitatea colonului și care atrage după sine efecte secundare care trebuie cunoscute și avute în vedere.

Acțiunea acestui grup de principii active este:

- laxativă;
- hidratagogă;
- antiabsorbtivă;
- antioxidantă.

Mecanismul de acțiune se bazează pe faptul că glicozidele antranoidice și agliconii antrachinonici suferă în intestinul gros o hidroliză enzimatică (prin intervenția β-glucozidazelor microbiontei), când sunt eliberați agliconii; aceștia sunt reduși la compușii 1,8-dihidroxiantracenici corespunzători (sub acțiunea acelorași bacterii intestinale), cu reducerea reabsorbției apei din lumenul intestinal (= efect antiresorbtiv), concomitent cu inducerea unei secreții active de cloruri, urmată de aport de apă crescut în intestin (= efect hidratagog), ceea ce are ca rezultat o creștere în volum a conținutului intestinal.

Prin aceasta, presiunea de umplere a intestinului crește, ceea ce va provoca o activare a peristaltismului intestinal propulsiv (prin contracția musculaturii striate), având ca rezultat defecarea.

- Efectul *laxativ* se bazează pe o eliberare crescută de histamină și prostaglandine (efect neuromuscular);
- Efectul *antiresorbtiv* se realizează prin:
  - inactivarea ATP-azei Na^+/K^+ membranare, urmarea fiind inhibarea reabsorbției apei din lumenul intestinal;
- Efectul *hidratagog* se realizează prin:
  - creșterea permeabilității cimentului intercelular dintre celulele epiteliului intestinal (probabil prin decuplarea fosforilării oxidative la nivel mitocondrial), astfel încât are loc un influx de apă și electroliți la nivelul lumenului intestinal.

Acțiunea antioxidantă a fost dovedită experimental pe șobolani atât pentru antranoidele din revent, cât și pentru cele din *Aloe.*

Utilizări, contraindicații, toxicitate

Medicamentele care conțin antranoide acționează laxativ prin activarea colonului, urmărind o defecare cu un bol fecal de consistență moale. Deoarece efectul laxativ se instalează abia la 8-10 ore de la administrare, aceasta se face seara, înainte de culcare. Medicamentul nu ar trebui administrat pentru mai mult de două săptămâni.

Preparatele care conțin produse vegetale sau extracte cu antraderivați sunt *contraindicate*:

- în ocluzie intestinală;
- în afecțiuni gastrice/intestinale cronice (boala Crohn, colita ulceroasă, apendicita);
- în dureri intestinale de cauză necunoscută;
- în deshidratare masivă cu pierdere de apă și electroliți;
- la copii sub 10 ani;
- la gravide și femei care alăptează.

Toxicitate: agliconii monomeri (mai ales emodolul și aloeemodolul, 2-hidroxiemodolul format în timpul metabolizării emodolului și în mai mică măsură crizofanolul și fisciona) au dovedit că induc în teste *in vitro* aberații cromozomiale, respectiv efecte

genotoxice, care însă nu au putut fi confirmate *in vivo* şi cu atât mai puţin la om. Din acest motiv, se consideră că atât timp cât preparatele se administrează:

- în baza unui diagnostic stabilit corect;
- în doza terapeutică indicată de medic;
- un timp suficient de scurt, *nu există riscuri* pentru sănătate.

În orice caz, *utilizarea prin automedicaţie* a unor medicamente/preparate/suplimente alimentare cu antranoizi în scop depurativ, digestiv sau în cadrul unei cure de slăbire este *contraindicată.*

Efecte adverse, interacţiuni medicamentoase

Utilizarea cronică a unor preparate cu antranoide poate conduce la diferite efecte adverse. Astfel, pot apărea:

- *dureri coliciforme* de intensitate medie până la mare, la nivelul abdomenului inferior, care se datorează unor contracţii spastice ale musculaturii netede intestinale;
- *zgomote intestinale*, în special la preparate cu *Aloe* sau ceaiuri cu frunze de *Senna*;
- la femei, *menstruaţii abundente* şi *prelungite* deoarece antranoidele (cu precădere cele din *Aloe*) provoacă pe cale reflexă o irigare puternică a vaselor localizate în sfera bazinului mic;
- colorarea în negru a intestinului gros (= pseudomelanoză) care apare din cauza intercalării unor produşi de metabolizare (polimeri antranoidici) în epiteliul intestinal; pseudomelanoza se instalează după 4-12 luni de utilizare cronică a preparatelor şi este dublată de o dereglare a echilibrului electrolitic. La întreruperea administrării, pseudomelanoza este reversibilă, pigmentarea dispărând complet după 5-11 luni, dar apariţia ei este dublată de creşterea riscului de a dezvolta un carcinom de colon;
- *tulburări de echilibru electrolitic* pot apărea la tratament îndelungat din pricina pierderii intestinale de sodiu, care poate atrage după sine, ca efect derivat, un hiperaldosteronism care va determina o pierdere renală de potasiu. Pierderea potasiului conduce la reducerea motilităţii intestinale şi, ca urmare, la agravarea constipaţiei, cu instalarea toleranţei faţă de laxativ; apare un *cerc vicios*, care plecând de la tratarea constipaţiei ajunge la agravarea acesteia. Acest pericol poate fi prevenit, dacă pe perioada tratamentului cu laxative antrachinonice se asociază o substituţie cu soluţii saline;
- *hipokaliemia* apare foarte rar şi numai atunci când administrarea e cronică, iar pacientul foloseşte două sau mai multe produse cu antraderivaţi concomitent sau unul după celălalt (vezi suplimentele alimentare cu Senna şi cruşân!).

Din cauza hipokaliemiei posibile, preparatele cu antraderivaţi se prescriu cu mare grijă cardiacilor aflaţi sub tratament cu digoxină (în acest caz digitalicele devenind mai active), precum şi pacienţilor care trebuie să-şi administreze cronic diuretice tiazidice, corticosteroizi sau medicamente cu glicirizină sau extract de *Liquiritia.*

Metabolizarea antranoidelor în organismul uman

Antranoizii reprezintă un grup aparte de laxative stimulante al căror efect se bazează pe activarea peristaltismului colonului. Rezultă de aici un pasaj intestinal accelerat

datorat atât reducerii timpului de contact, cât şi resorbţiei de apă din intestin în ţesuturile adiacente (= efectul antiabsorbtiv); suplimentar, prin stimularea secreţiei active de electroliţi cloruraţi are loc o acţiune hidratagogă (sau secretagogă), contrară proceselor fiziologice normale, când influxul de apă în interiorul lumenului intestinal creşte, la fel ca volumul bolului fecal, şi prin aceasta şi presiunea de umplere, care va declanşa defecaţia.

Odată administrat un preparat care conţine derivaţi antranoidici, aceştia sunt degradaţi în segmentele intestinale mai profunde prin hidroliza legăturilor O-glicozidice, urmată apoi de o reducere la C10. Dacă preparatul conţine diantrone precum senozidele A şi B, din ele se formează sub acţiunea β-glucozidazelor senidinele A şi, respectiv, B, acestea sunt activate neenzimatic de flavine reduse ($FADH_2$) şi degradate la reinantronă (figura 144). Se presupune că $FADH_2$ reduce radicalul reinatronei (care se formează spontan din senidină) la reinantronă.

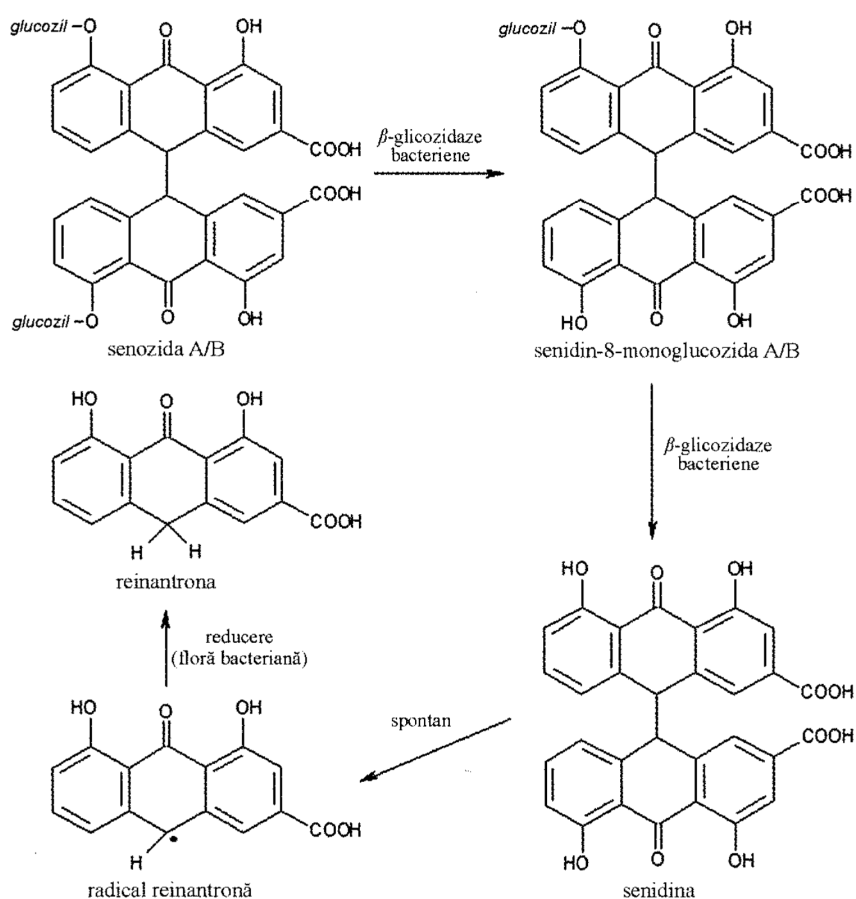


Figura 144. Degradarea senozidelor A şi B în tractul gastrointestinal

Formele antronice sunt cele farmacologic active, care activează peristaltismul colonului, dar drogurile şi extractele care se administrează trebuie să conţină principiile active sub forma antrachinonelor, pentru a evita apariţia colicilor intestinale produse de formele reduse în segmentele intestinale superioare.

Din acest motiv, derivaţii antrachinonici care ajung la administrare reprezintă de fapt *prodrugs*.

De fapt, studii de farmacocinetică efectuate pentru senozide au demonstrat că, odată ajunse în colon, glicozidele sunt scindate parțial de enzimele bacteriene la agliconi și oze libere, care sunt reduși apoi la antrone active. 75% din aceste antrone se resorb însă, intrând în circuitul enterohepatic; vor fi apoi detoxifiate prin glucuronoconjugare sau prin transformare în sulfați, care vor ajunge pe cale biliară din nou în colon unde metaboliții de detoxifiere sunt scindați și reduși la antrona finală eliminată odată cu materiile fecale.

Datorită acestui traseu lung de metabolizare, efectul laxativ se instalează după 8-10 ore de la administrare.

4.1.8.2. Produse vegetale cu antrachinone

Frangulae cortex

Reprezintă scoarțele recoltate de pe ramurile și trunchiurile speciei *Rhamnus frangula* L. (sin. *Frangula alnus* Mill.), din familia *Rhamnaceae*, denumită popular crușân, lemn-câinesc sau pațachină. Prelevarea se face de la arbuști de 3-4 ani, iar produsul devine drog doar dacă scoarțele au fost ținute un an de zile în depozit sau au fost încălzite timp de o oră la 100 °C, când se asigură oxidarea antranolilor la antrachinone.

Scoarța recoltată de pe ramurile tinere este netedă la exterior, brun-roșcată, în timp ce cea provenită de pe ramuri mai bătrâne sau trunchiuri este de culoare gri, striată longitudinal. În ambele cazuri, pe suprafața lor se observă prezența lenticelelor, mai deschise la culoare. Culoarea feței interne variază de la galben-deschis până la brun-închis și este netedă.

Mirosul aproape lipsește, iar gustul este mucilaginos, dulceag și amărui.

Din cauza faptului că arbustul este puțin ramificat, scoarța se poate coji ușor de pe ramuri, uscându-se apoi la soare sau în uscătoare artificiale. Procesul de „îmbătrânire artificială" (încălzire o oră la 100 °C a scoarțelor proaspăt recoltate) respectiv depozitarea un an înainte de utilizare sunt obligatorii, în sens contrar, dacă drogul va conține principiile active sub forma antronelor reduse și nu a antrachinonelor oxidate, la administrare pacientul va avea colici dureroase.

O diferențiere între drogul corect prelucrat și cel neprelucrat se poate face prin aplicarea pe fragmentul de scoarță a unei picături de apă de var: scoarța care conține antrachinone se va colora imediat în roșu, în timp ce o scoarță ce conține antrone va da o colorație roșie abia după oxidare cu apă oxigenată.

Compoziție chimică

Scoarțele de crușân conțin:

- până la 8% *antranoide* (*Ph. Eur.* cere un minim de 7% glucofranguline exprimate în glucofrangulină A) – glucofrangulinele A și B, frangulinele A și B, frangula-emodol glicozide și mici cantități de agliconi liberi (emodol, fisciună, crizofanol);
- *taninuri*;
- *alcaloizi peptidici*.

În scoarța proaspătă, glucofrangulozidele se găsesc sub forma fie a antron-, fie a diantronglicozidelor reduse; în timpul depozitării sau al încălzirii la 80-100 °C, formele reduse sunt oxidate la glucofranguline, componenta majoră fiind glucofrangulina A. Totodată, glucofrangulinele formate sunt transformate parțial în franguline, respectiv frangulaemodol-8-O-glucozida și frangula-emodol (figura 145).

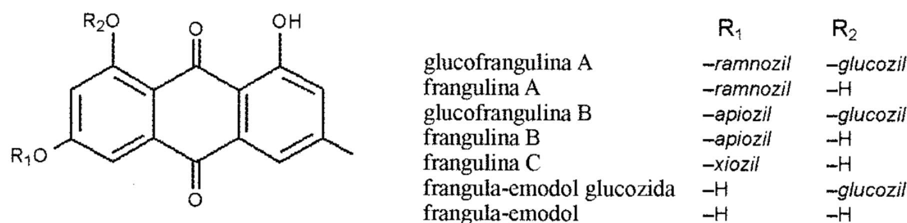


Figura 145. Componente bioactive din scoarța de crușân

Acțiuni farmacologice și mecanism de acțiune

Extractele (ceaiuri, decocturi, extracte fluide sau uscate) și medicamentele care condiționează extract din scoarță de crușân dezvoltă acțiune:

- laxativă;
- antiabsorbtivă;
- hidratagogă.

Acțiunea se instalează abia la 8-10 ore de la administrare, motiv pentru care aceasta se face seara, înainte de culcare.

Acțiunea laxativă se datorează unei interacțiuni chimice (nu fizice ca în cazul laxativelor osmotice sau a mucilagiilor cu indice ridicat de gonflare), *mecanismul de acțiune* fiind cel descris în partea generală.

Domenii de indicație

Preparatele care conțin derivați hidroxiantracenici se prescriu:

- în tratamentul constipației acute, de scurtă durată;
- în tratamentul constipației rebele cu spasme și meteorism;
- când se urmărește realizarea unei asanări intestinale înaintea unor proceduri de diagnostic;
- în afecțiuni în care se urmărește o defecare ușoară (fisuri anale, hemoroizi, după intervenții chirurgicale rectal-anale).

Preparatele pe bază de extracte din crușân conțin principiile active mai ales sub formă antrachinonică, ele acționând mai blând antiabsorbtiv și secretagog comparativ cu diantronele și 10-glicozidantronele, astfel încât efectul laxativ este mai blând, în ceea ce privește influențarea motilității colonului.

Contraindicații

Nu se administrează preparate din crușân în cazul:

- prezenței unui ileus, indiferent de geneză;
- afecțiunilor intestinale inflamatoare cronice (boală Crohn, colită ulceroasă, apendicită);
- durerilor abdominale de cauză necunoscută;
- copiilor sub 12 ani;
- sarcinii;
- alăptării.

Efecte secundare, interacţiuni medicamentoase

La administrare îndelungată se poate instala un dezechilibru electrolitic cu pierdere de potasiu, de unde pot apărea tulburări cardiace prin reducerea puterii de contracţie a muşchiului cardiac (mai ales la administrare concomitentă de digitalice, diuretice tiazidice, corticosteroizi). Pe fondul unei hipokaliemii, digitalicele devin mai agresive în ceea ce priveşte efectul (şi toxicitatea), iar antiaritmicele mai puţin constante ca acţiune.

De asemenea, administrarea cronică poate conduce la instalarea unei pseudomelanoze.

Administrare şi dozaj

Se administrează preparate care conţin 20-30 mg hidroxiantracen-derivaţi exprimaţi în glucofrangulină A, seara înainte de culcare. Dozajul corect reprezintă doza zilnică minimă pentru pacient, care asigură o consistenţă moale a bolului fecal, ceea ce determină o defecare uşoară şi trebuie, deci, identificată individual.

Forma farmaceutică ideală ar fi una care să permită fracţionarea, pentru a evita administrarea unei doze mai mari de derivaţi de hidroxiantracen decât este necesar.

Preparatele din scoarţa de cruşân sunt iritante pentru mucoasa intestinală, motiv pentru care nu se administrează mai mult de 1-2 săptămâni. În cazuri particulare şi de comun acord cu medicul curant, se poate extinde perioada de tratament la 3-4 săptămâni. Prelungirea administrării după acest moment poate atrage după sine o lenevire a intestinului, ceea ce se transpune din nou în constipaţie.

La preparatele din scoarţă de cruşân se apelează doar după ce s-a constatat că nu se obţin rezultate numai prin modificarea dietei alimentare şi a stilului de viaţă.

Rhamni cathartici fructus

Produsul reprezintă fructele mature, coapte, recoltate de la specia *Rhamnus cathartica* L. din familia *Rhamnaceae*, cunoscută sub denumirea de verigariu, paţachină sau spinulcerbului, arbust răspândit în Europa, Asia de Vest şi nordul Africii.

Fructul este o bacă de mărimea bobului de mazăre, cu tegumentul violet-închis şi pulpa verzuie; conţine patru seminţe.

Produsul uscat are gust dulceag, apoi amar şi iute, iar în timpul mestecării fructelor, saliva se colorează în galben; sunt lipsite de miros.

Compoziţie chimică

Fructele uscate conţin:

- 4-6% *antraglicozide* (exprimate în glucofrangulină A) – glucofrangulina A şi diacetaţii acesteia, frangulina A şi C, emodol-8-O-glucozida şi puţin frangula-emodol;
- 1% *flavonoide* – ramnocitrină (7-O-metil-kemferol) şi ramnetină (7-O-metilcvercetol).

Acţiuni farmacologice şi mecanism de acţiune

Prelucrate în forme farmaceutice, fructele acţionează:

- laxativ;
- activator asupra peristaltismului intestinal;
- antiabsorbtiv;
- hidratagog.

Acţiunea laxativă se bazează pe conţinutul în antrachinone şi se declanşează prin mecanismul descris la subcapitolul „Generalităţi".

Domenii de indicaţie

Se prescriu în tratamentul constipaţiei, dar pot fi recomandate de medic şi în:

- afecţiuni în care este de dorit o defecare uşoară (fisuri anale, hemoroizi, după intervenţii chirurgicale rectal-anale);
- pregătirea unor intervenţii de diagnostic în sfera tractului gastrointestinal.

Contraindicaţii

Prescrierea preparatelor pe bază de fructe de *Rhamnus cathartica* este contraindicată în toate afecţiunile menţionate la subcapitolul „Generalităţi".

Efecte adverse

Deja la doze medii de hidroxiantrachinone din fructele de verigariu pot apărea reacţii nedorite cum ar fi dureri abdominale coliciforme şi/sau vomă, deoarece extractele sunt gastroiritante. Nu se indică sub formă de infuzie (ceai), deoarece produce zgomote intestinale intense.

Administrare şi dozaj

Se administrează seara, înainte de culcare, o formă farmaceutică ce conţine 20-30 mg derivaţi antrachinonici exprimaţi în glucofrangulină A.

Rhamni purshianae cortex

Este drogul constituit din scoarţele recoltate de pe trunchiurile şi ramurile arborelui *Rhamnus purshianus* DC. [sin. *Frangula purshiana* (DC) A. Gray] din familia *Rhamnaceae*, specie răspândită pe coastele de vest ale Americii de Nord; drogul, ţinut timp de un an în depozit sau încălzit înainte de uscare timp de o oră la 100 °C (pentru oxidarea antronelor şi antranolilor la antrachinone), este cunoscut în literatură şi sub denumirea de *Cascarae sagradae cortex* (= scoarţa-sfântă). Astăzi, specia se cultivă pentru exploatare industrială.

Produsul medicinal se prezintă sub forma fragmentelor de scoarţă plate sau rulate, cu suprafaţa exterioară netedă, strălucitoare, de culoare gri-brună, acoperită de lenticele alungite transversal. Suprafaţa internă este striată longitudinal, de culoare galben-brună. Dacă se zgârie faţa externă, apare o culoare roşie. Drogul are un miros caracteristic, iar gustul este amar şi dezagreabil.

Compoziţie chimică

Drogul conţine:

- 8-10% (*Ph. Eur.* cere minimum 8% glicozide antrachinonice, din care minimum 60% cascarozide, exprimate în cascarozidă A) dintr-un amestec complex de antranoide constituit din *O-glicozide ale unor antrachinone* derivate de la aloeemodol şi frangula-emodol, aloine, crizaloine şi 10-hidroxialoine, cascarozidele A-F şi 10-hidroxicascarozidele corespunzătoare (figura 146).

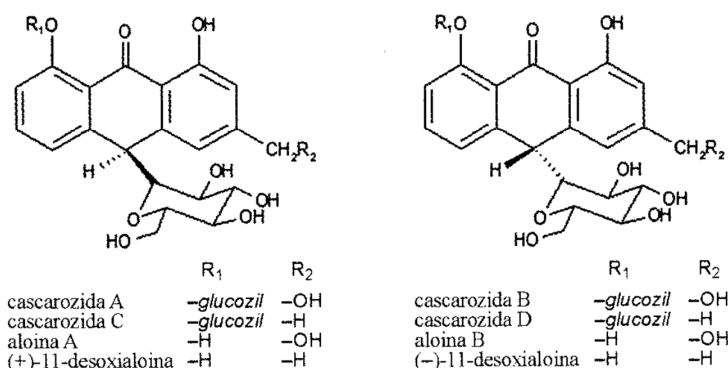


Figura 146. Antraderivați din scoarțele de *Rhamnus purshianus*

Acțiune farmacologică și mecanism de acțiune

Produsul vegetal este un laxativ/purgativ mai puternic decât scoarța de crușân, care se prelucrează în extracte standardizate în cascarozide (*Rhamni purshianae extractum siccum normatum, Ph. Eur.*).

Cascarozidele acționează în același mod și prin același mecanism ca toate celelalte antrachinonglicozide laxative.

Domenii de indicație

Similare cu cele menționate pentru *Frangulae cortex.*

Contraindicații

Aceleași ca pentru toate laxativele antrachinonice.

Efecte secundare și interacțiuni medicamentoase

Tratamentul cu preparatele care conțin extracte din *Rhamni purshianae cortex* nu va depăși șapte zile, în caz contrar se poate ajunge la pierderi masive de apă și electroliți, cu pigmentarea în brun a mucoasei intestinale (pseudomelanoză).

În cazul unei comedicații cu digoxină, eliminarea crescută a potasiului din organism poate determina o potențare a acțiunii cardioglicozidei.

Administrare și dozaj

Medicamentele care conțin extracte din scoarța de *Cascara sagrada* se administrează seara, înainte de culcare, conform indicațiilor din prospect în ceea ce privește doza; efectul laxativ se face resimțit la 8-10 ore de la administrare.

Sennae folium/Sennae fructus

Farmacopeea Europeană recunoaște trei droguri care provin de la specii de *Cassia*:

- *Sennae folium* (frunze de siminichie);
- *Sennae fructus* de Alexandria;
- *Sennae fructus* de Tinnevelly.

Sennae folium reprezintă foliolele recoltate de la frunzele paripenat-compuse a două specii de *Cassia* din familia *Fabaceae* (fostă *Caesalpiniaceae*), și anume: *Cassia senna* L. (sin. *C. acutifolia* Del.), cunoscută ca *Senna* de Alexandria sau Khartoum și, respectiv, *Cassia acutifolia* Vahl., care furnizează *Senna* de Tinnevelly; ca un al treilea sort comercial se oferă și un amestec constituit din frunzele ambelor specii.

În timp ce *Cassia senna* este originară din nordul și nord-estul Africii, fiind cultivată în valea Nilului, *Cassia angustifolia* provine din Arabia și este cultivată în sudul Indiei.

Cunoscute la noi sub denumirea de frunze de siminichie, foliolele sunt subțiri, oval-lanceolate, cu marginea întreagă, scurt pețiolate și asimetrice la bază. Nervurile de ordinul II se anastomozează formând două arcuri paralele cu marginea; sunt lungi de 2-3 cm și late de până la 1 cm, având o culoare verde mată, uneori galben-verzuie. Mirosul este slab particular, iar gustul, la început dulceag, trece apoi la amar și iritant.

Foliolele trebuie să conțină minimum 2,5% glicozide hidroxiantracenice exprimate în senozidă B, iar extractul uscat (*Sennae folii extractum siccusm normatum, Ph. Eur.*) 5,5-8% glicozide de același tip, exprimate în aceeași senozidă B.

Sennae fructus acutifoliae care reprezintă sortul comercial de Alexandria sunt fructe – păstăi, oblong arcuate, scurte și late, de culoare verde-brună, cu ușoare proeminențe mai închise la culoare în dreptul regiunii centrale, care acoperă cele 5-10 semințe foarte turtite; nu depășesc 6-7 cm în lungime.

Sennae fructus angustifoliae sau sena de Tinnevelly are păstăile pergamentoase, de culoare gri-verzuie, în forma literei D, cu un mic vârf corespunzător stilului la una din extremități, în timp ce la cealaltă prezintă un pedicel subțire.

Pentru ambele sorturi, mirosul este slab particular, iar gustul este mucilaginos și slab amar, mai apoi iute.

În timp ce fructele de *C. acutifolia* conțin minimum 3,4% glicozide hidroxiantracenice, cele de *C. angustifolia* conțin minim 2,2%, în ambele cazuri exprimarea făcându-se în senozidă B.

Compoziție chimică

Componentele chimice existente în cele trei droguri sunt reprezentate de:

- *senozidele* A-D, A_1, E și F (figura 147);
- *glucozide ale reolului* (mai ales rein-8-O-glucozida) și ale *aloeemodolului*;
- *alte componente*: glicozide ale naftalinei, taninuri flavonoide și substanțe amare.

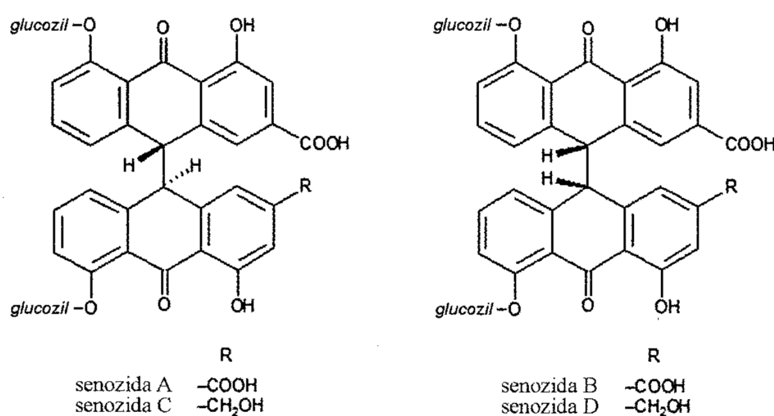


Figura 147. Structura chimică a senozidelor A-D

Diferența majoră în ceea ce privește spectrul antranoidic al celor trei droguri este în principal de ordin cantitativ, frunzele (foliolele) conținând minimum 3% glicozide diantronice, în timp ce fructele sortului de Alexandria au 4-5%, iar cele de Tinnevelly în jur de 3%.

Acţiune farmacologică şi mecanism de acţiune

Toate cele trei droguri reprezintă materia primă pentru obţinerea unor forme farmaceutice mai simple (infuzii, specii sau ceaiuri) sau mai complexe (extracte uscate condiţionate în comprimate, mai rar soluţii) şi care la administrare dezvoltă acţiune:

- laxativă şi de stimulare a peristaltismului intestinal;
- antiabsorbtivă;
- hidratagogă.

Mecanismul de acţiune şi metabolizarea sunt descrise în subcapitolul „Derivaţi antrachinonici", la „Generalităţi".

Domenii de indicaţie

Preparatele obţinute din frunzele şi fructele de sena se administrează:

- în tratamentul constipaţiei acute;
- în situaţiile în care se doreşte o defecare uşoară, bolul fecal fiind moale – fisuri anale, hemoroizi, înainte şi după intervenţii chirurgicale în sfera abdominală, anală sau rectală;
- pentru evacuarea conţinutului intestinal înaintea unor investigaţii imagistice.

Contraindicaţii

Este contraindicată administrarea preparatelor pe bază de senozide în cazul obstrucţiei intestinale, sarcinii, constipaţiei cronice.

Efecte adverse şi interacţiuni medicamentoase

În unele cazuri pot apărea colici gastrointestinale care dispar odată cu reducerea dozei. În cazul unei utilizări prelungite se poate instala albuminuria, hematuria, deficitul de electroliţi (mai ales potasiu), care pot cauza agravarea insuficienţei cardiace, mai ales la medicaţie concomitentă cu digoxină, antiaritmice, diuretice tiazidice sau corticostroizi.

Administrare şi dozaj

Doza zilnică administrată la adulţi este echivalentul a 20-30 mg derivaţi hidroxantracenici exprimaţi în senozidă B; dozajul corect se stabileşte individual şi reprezintă cantitatea cea mai mică de preparat care asigură pacientului un bol fecal de consistenţă moale.

Administrarea preparatelor se face seara, înainte de culcare, efectul producându-se după 8-12 ore. Deşi conţinutul în senozide este mai ridicat în fructe decât în frunze, efectul laxativ este mai blând datorită absenţei rezinelor, dar şi conţinutului mai redus de aloeemodolglucozidă.

Din acest motiv, preparatele din fructe de sena se folosesc şi în pediatrie şi sunt prescrise uneori mamelor care alăptează, ai căror bebeluşi suferă de constipaţie, antraderivaţii trecând în lapte. De aceea, fructele mai poartă în limba română denumirea de „foi de mamă". Atât urina, cât şi laptele matern pot să se coloreze în roşu, datorită metaboliţilor antrachinonici.

Rhei radix

Drogul cunoscut la noi sub denumirea de revent este constituit din rizomii şi rădăcinile mari prelevate de la speciile asiatice *Rheum palmatum* L. şi *Rheum officinale* Baill. sau hibrizi ai acestora, din familia *Polygonaceae.*

Speciile de revent oficinale originare din Asia Centrală cresc în zona muntoasă şi pe platourile înalte, la înălţimi de până la 3.000 m, dar astăzi se cultivă pe scară largă. Reventul chinezesc original se recoltează din flora spontană de la exemplare de 6-7 ani, rizomii tăindu-se în fragmente, după care se decortichează, îndepărtându-se suberul şi o parte din scoarţă.

Reventul recoltat în Rusia este constituit atât din rizomi, cât şi din rădăcinile groase, care se condiţionează nedecorticate, drogul rezultat fiind mai ieftin şi mai puţin valoros din punct de vedere calitativ.

Produsul de uz farmaceutic este constituit din fragmente masive de rizomi (de formă cilindrică, rotundă, conică, plană sau planconvexă) decorticaţi. Au suprafaţa externă netedă sau uşor granulată, sunt compacte şi dure. Pe suprafaţa rizomului se pot observa formaţiuni stelare albicioase, iar pe unele feţe, reticulaţii romboidale care provin din intersectarea razelor medulare.

Fragmentele sunt groase de 5-6 cm şi lungi de 10-15 cm (pentru rădăcini), culoarea este de la galben-sulfurie (pentru drogul proaspăt recoltat şi uscat) până la galben-brună, pentru drogul învechit.

Mirosul este caracteristic, empireumatic, cu iz de fum în cazul fragmentelor uscate în cuptoare la fum. Gustul este aromatic şi, dependent de sortul comercial, mai puţin sau mai evident amar, astringent sau, din contra, mucilaginos. Pulberea scârţâie între dinţi (din cauza prezenţei druzelor mari de oxalat de calciu) şi colorează saliva în galben.

Observaţie

În terapeutică se mai utilizează extractele obţinute de la o specie europeană de revent *Rheum rhaponticum* L., care nu conţine antranoide laxative, ci raponticină (figura 148), un derivat stilbenic care încadrează preparatele obţinute în categoria modulatorilor selectivi ai receptorilor estrogenici (aşa-numiţii SERM); datorită acestei activităţi farmacologice particulare, medicamentele şi suplimentele alimentare corespunzătoare se indică în tratamentul tulburărilor vegetative din menopauză.

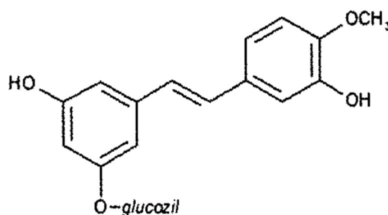


Figura 148. Raponticina – principiul bioactiv din *Rheum rhaponticum*

Compoziţie chimică

Dependent de sortul comercial, de provenienţa, metoda de determinare cantitativă şi substanţa de referinţă utilizată, reventul poate conţine între 3-12% *antranoide* (*Ph. Eur.* cere minimum 2,2% derivaţi hidroxiantracenici calculaţi ca reol). Spectrul antranoidic este foarte complex, dar în mare, se consideră că acesta este constituit din:

- *glicozide antrachinonice* în proporție de 60-80% (1-O, respectiv 8-O-glucozide) derivate de la crizofanol, aloeemodol, reol, emodol și fisciоnă (vezi figura 143), precum și diglucozidele lor;
- 10-25% *diantronglicozide*, cantitativ senozidele A-C fiind cel mai bine reprezentate;
- cantități reduse ale unor *antraglicozide* (reinozidele A-D), asemănătoare aloinozidelor;
- urme ale celor cinci *agliconi antrachinonici*;
- 5-10% *taninuri* – în special galotaninuri (galoilglucoza și galoilzaharoza), procianidine esterificate cu acid galic (epicatehin-3-O-galat, procianidin B_2-3,3′-di-O-galat și procianidin C_1-3,3′,3″ tri-O-galat);
- *derivați ai galiolglucozei* cu 1-fenilbutanona (lindelină și izolindelină – markeri chimici pentru reventul oficinal);
- *alte componente* – flavonoide, glicozide ale naftolului.

Acțiune farmacologică și mecanism de acțiune

Glicozidele antranoidice din revent sunt *prodrugs*, care prin metabolizarea de către sistemele enzimatice din mediul anaerob gastrointestinal pun în libertate antrachinonele, antronele sau diantronele corespunzătoare; antrachinonele sunt transformate apoi, în cea mai mare parte, în formele antronice laxative, în timp ce diantronele instabile furnizează mai întâi radicali antronici care ulterior sunt reduși complet la antrone.

Antranoidele sunt *laxative stimulante*, efectul bazându-se pe o activare a peristaltismului intestinal. De aici rezultă un pasaj intestinal rapid al alimentelor ingerate, cu o reducere a resorbției apei din intestin în țesuturile adiacente, tocmai datorită timpului de contact redus dintre bolul alimentar și mucoasa intestinală (*efect antiabsorbtiv*). În plus, are loc o stimulare a influxului de cloruri, electroliți și apă din țesuturile adiacente, în lumenul intestinal (*efect hidratagog*).

În ceea ce privește *mecanismul de acțiune*, acesta se bazează pe inhibarea ATP-azei Na^+/K^+, eliberarea de Ca^{2+} și a unor mediatori precum histamina și serotonina care influențează sinteza de prostaglandine.

Domenii de indicație

Sub formă de infuzie, tincturi (*Rhei tinctura*, *Rhei vinosae tinctura*) sau medicamente ce condiționează extracte uscate (*Rhei extractum siccum normatum*) se administrează ca:

- *laxativ* (echivalentul unei cantități de 1 g drog);
- *antidiareic* (în doză echivalentă la 0,1-0,3 g produs vegetal uscat) – deoarece în rizomi și rădăcini se găsesc taninuri cu proprietăți astringente;
- sub formă de tinctură, se aplică pensulații la nivelul gingiei și al mucoasei bucale în *afecțiuni inflamatorii bucale*.

Contraindicații

Nu se administrează medicamentele cu extract de *Rheum* ca laxativ în toate cazurile menționate la capitolul „Derivați antrachinonici".

Efecte secundare și interacțiuni medicamentoase

Sunt aceleași ca în cazul tuturor produselor cu antranoide.

Administrare și dozaj

Ca laxative se administrează preparatele cu un conținut de 20-30 mg derivați hidroxiantrachinonici exprimați în reol, seara, înainte de culcare.

Gustul neplăcut al extractelor apoase sau alcoolice de revent poate fi mascat prin adăugarea de pulbere de scorțișoară, mentă, ghimbir sau cardamom.

Aloe resina

Sub denumirea generică de *Aloe* se înțeleg două tipuri de produse obținute din frunzele unor specii de *Aloe*, plante xerofite din familia *Xanthorrhoeaceae* (fostă *Asphodelaceae*), și anume:

- *Aloe resina*;
- *Aloe gel.*

Saburul sau *Aloe resina* se obține prin prelucrarea frunzelor a două specii, și anume *Aloe ferox* Mill. și *Aloe barbadensis* Mill. și a hibrizilor lor. Speciile de Aloe pot atinge până la 3 m înălțime, frunzele fiind mari (lungi până la 40 cm), groase, pieloase și acoperite cu o cuticulă dezvoltată, cu spini pe margini.

Sucul aloifer este localizat în celule excretoare cu pereții foarte subțiri, plasate paralel cu fasciculele conducătoare; dacă o frunză este secționată la bază, celulele excretoare tăiate la această manevră vor elibera conținutul celular, golindu-se, iar celulele aflate deasupra se vor sparge spontan. De la o singură frunză se obțin 5-10 ml suc aloifer (sau „exudat").

Pentru recoltare, frunzele se taie de la bază și se stivuiesc unele peste altele cu zona de tăiere deasupra unui vas colector, când prin autopresare are loc exudarea spontană care durează aproximativ șase ore.

Sucul de presare se prelucrează apoi fie prin concentrare timp de patru ore la foc deschis, când după turnare în forme, urmată de uscare, rezultă *Aloe lucida*, fie prin concentrare și uscare la soare sau în vid, când se obține *Aloe hepatica*.

Aloe lucida se prezintă sub forma unor fragmente neregulate, amorfe, cu fețe lucioase, strălucitoare, de culoare neagră cu reflexe verzui, în timp ce *Aloe hepatica* este formată din bucăți dure, casante, care se sparg în lame concoidale translucide, a căror culoare este în transparență roșie până la brună. Mirosul este puternic, caracteristic, iar gustul este amar și neplăcut.

Aloe resina se găsește sub diverse sorturi comerciale, cele mai importante fiind:

- *Aloe de Cap* (sau *Aloe capensis*) – care trebuie să conțină minimum 18% derivați hidroxiantracenici exprimați în barbaloina obținută de la *Aloe ferox* Mill.;
- *Aloe de Curaçao* (din frunze de *Aloe barbadensis* Mill.) cu un conținut de minimum 28% antrachinone, exprimate în aloină (= barbaloină).

Aloe lucida și *Aloe hepatica* se prelucrează și se extrag cu apă la fierbere, se filtrează și filtratul se concentrează, operațiune ce asigură o eliminare parțială a fracțiunilor rezinoase. Prin uscare se obține *Aloes extractum siccum normatum* (*Ph. Eur.*), al cărei conținut în aloină (= barbaloină) anhidră este titrat la 19-21%.

Gelul de Aloe se extrage cu apă din frunzele eliberate de zona externă aloiferă, așa-zis „filate", adică despicate în lung, parenchimul foliar fiind ras de pe epidermă; parenchimul foliar conține substanțe polizaharidice de tip acemanan, alături de glicoproteine, acizi

organici și substanțe minerale. Gelul se condiționează în suplimente alimentare și produse cosmetice sau de igienă, având acțiune antiiritativă, antiinflamatoare. În literatură găsim indicația că gelul se obține de la specia *Aloe vera* (L.) Burm., de fapt, sinonim cu *Aloe barbadensis* Mill., aceasta fiind denumirea acceptată de *Ph. Eur.*

Compoziție chimică

Compoziția chimică diferă în funcție de sortul comercial. În cazul produsului *Aloe de Cap*, aceasta este constituită din:

- *antrachinone*, în care intră:
  - 13-27% aloină A și B (amestecul reprezentând barbaloina);
  - aloinozida A și B;
  - 5-hidroxialoina A (marker chimic distinctiv);
  - urme de aloeemodol și crizofanol;
- *cromoglicozili* (în principal aloerezinele A și B, alături de C și D), 5-metilcromone neglicozidate;
- *substanțe amare* (aloenina A și B).

Aloe de Curaçao conține pe lângă:

- *antraderivați*
  - 25-40% aloină A și B și esterii 6'-O-p-cumaroil (figura 149);
  - 7-hidroxialoina A și B (markeri distinctivi);
  - 6'-O-p-cumaroil-7-hidroxialoina A și B, 8-O-metil-7-hidroxialoina A și B și derivații lor 6'-cinamoil;
  - puțin aloeemodol, crizofanol și glicozidele lor;
- și o serie de *cromoglicozili* – mai ales aloerezina B, alături de C, D și F.

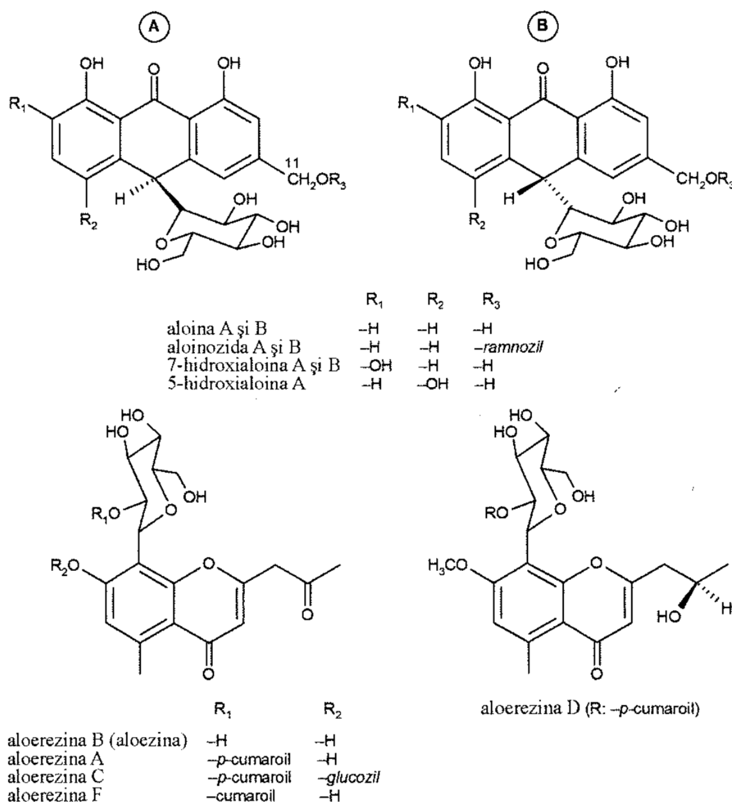


Figura 149. Componente bioactive din *Aloe resina*

Acțiune farmacologică și mecanism de acțiune

Principalele acțiuni pe care le dezvoltă medicamentele ce condiționează extracte de *Aloe* sunt:

- laxativă;
- de stimulare a peristaltismului;
- antiabsorbtivă;
- hidratagogă;
- antiulcerogenă;
- coleretică;
- în doze mici, antidiareică.

Mecanismul de acțiune este cel *laxativ* descris pentru antrachinone în general, în timp ce *colereza* se explică prin efectul de substanță amară. Acțiunea antidiareică revine taninurilor existente mai ales în extractele hidroalcoolice, la doze în care derivații antrachinonici sunt de trei până la zece ori mai mici decât cantitățile care asigură laxația.

Domenii de indicație

Indicația majoră o reprezintă:

- constipația acută, la care se adaugă
- afecțiuni în care se urmărește asigurarea unei defecări ușoare – hemoroizi, fisuri anale, după intervenții chirurgicale în zona rectal-anală.

Contraindicații

Sunt deja descrise în cadrul generalităților, la care se adaugă: contraindicații în perioada ciclului menstrual și în afecțiuni inflamatorii din sfera genito-urinară (mai ales la femei), din cauza intensificării fluxului sanguin la nivelul organelor aflate în bazinul mic.

Efectele adverse care pot apărea la administrarea pe termen lung a unor medicamente ce conțin extract din *Aloe resina* sunt adeseori descrise pentru drogurile cu antraderivați în general, cum ar fi pierderea de electroliți cu apariția accentuării insuficienței cardiace la pacienții cu astfel de probleme, albuminuria, hematuria, pseudomelanoza; apariția unor colici gastrointestinale indică o supradozare a medicamentului, care dispar odată cu reducerea dozei. Colorarea în roșu a urinei este benignă și dispare la întreruperea tratamentului.

Interacțiunile medicamentoase apar la administrarea concomitentă a glicozidelor cardiotonice sau a antiaritmicelor (când acțiunea acestora este intensificată) din pricina hipokaliemiei care se poate instala, mai ales în comedicație cu diuretice tiazidice, corticosteroizi, glicirizină sau preparate din rădăcina de *Glycyrrhiza glabra*; efectul este exacerbat la administrarea unor săruri ale unor metale.

Administrare și dozaj

Doza zilnică administrată nu trebuie să depășească 20-30 mg derivați de hidroxiantracen, calculați în aloină anhidră. Doza corectă se identifică individual.

Fiind un iritant al mucoasei intestinale, nu se administrează medicamentele care conțin aloe mai mult de două săptămâni. Se apelează la *Aloe* doar în măsura în care nu s-au obținut rezultate la administrarea unor preparate din scoarță de crușân sau frunze de siminichie.

4.1.8.3. Produse vegetale care conţin naftodiantrone

Unele specii vegetale aparţinând genului *Hypericum* conţin ca principii active naftodiantrone din grupul hipericinelor. Este vorba, în primul rând, de *Hypericum perforatum* L. care este singura specie oficinală, în timp ce produsele care provin de la *Hypericum maculatum*. Crantz., *H. hirsutum* L. , *H. tetraptera* Fr. sau *H. montanum* L. sunt considerate falsificări.

Hyperici herba

Drogul reprezintă vârfurile înflorite prelevate de la exemplare de *Hypericum perforatum* L., sunătoare sau pojarniţă, din familia *Hypericaceae.*

În scop medicinal se recoltează din flora spontană doar somităţile florale de la exemplare cu cât mai multe flori şi cât mai puţine fructificaţii, evitându-se, pe cât posibil, tulpinile lignificate.

Florile sunt mari, galben-aurii, pe tipul 5, cu petale obtuze, în timp ce frunzele sunt mici, eliptice sau lanceolate, având marginea întreagă; privite în transparenţă, acestea din urmă dau impresia existenţei unor perforaţii mici, numeroase, care sunt de fapt glande ce conţin un ulei volatil refringent.

Pentru asigurarea unei materii prime de calitate, industria farmaceutică apelează astăzi la material vegetal provenit din culturi.

Compoziţie chimică

Drogul utilizat în scopul obţinerii de medicamente conţine:

- maximum 0,3% *naftodiantrone* (*Ph. Eur.* cere un minimum de 0,08%, exprimate în hipericină); în drog există aproximativ zece structuri naftodiantronice, dar dintre acestea doar hipericina şi pseudohipericina sunt cantitativ şi biologic importante. În plantă, hipericina şi pseudohipericina se formează prin ciclizare din precursorii protohipericină şi protopseudohipericină (figura 150), sub influenţa luminii;

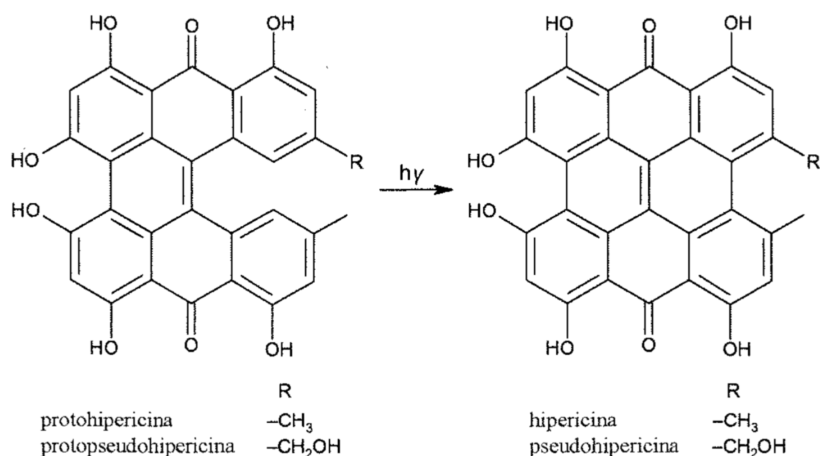


Figura 150. Principalele naftodiantrone existente în *Hyperici herba*

- 2-4% derivați de *floroglucinol*, cum ar fi hiperforina, adhiperforina și alți compuși de oxidare (figura 151); conținutul drogului în astfel de substanțe depinde de vechimea sa:

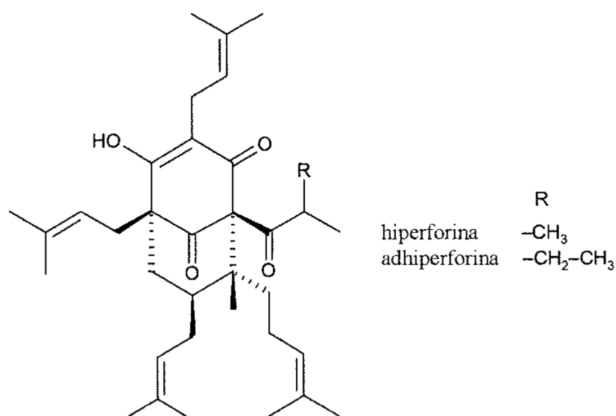


Figura 151. Prenilfloroglucinoli din *Hyperici herba*

- 2-4% *flavonoide* derivate de la cvercetol (hiperozidă, astilbină, cvercitrină, izocvercitrină), agliconi flavonici liberi, biflavonoide (amentoflavona);
- *xantone*, cum ar fi 1, 3, 6, 7 – tetrahidroxiantrona, mangiferina;
- *glicozide bisantrachinonice*;
- *ulei volatil*;
- *proantocianidine* (B_2 și B_5), 6-15% *taninuri catehice*;
- *acizi fenolici*, mai ales derivați de acid chinic.

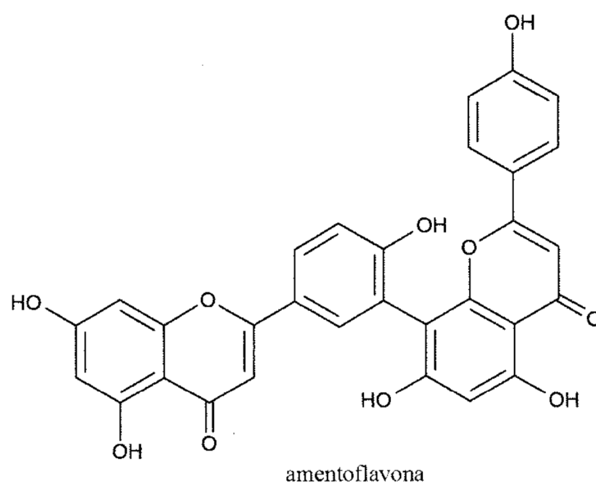


Figura 152. Alte componente bioactive din sunătoare

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Acțiunea farmacologică depinde, în cazul preparatelor din *Hyperici herba*, de tipul de extract și de solventul utilizat pentru obținerea acestuia.

Dacă extractele apoase (infuzii), hidroalcoolice sau uscate se administrează exclusiv intern, uleiul de sunătoare, așa-numitul *Hyperici oleum coctum* (care se obține fie prin macerarea la cald a părților aeriene înflorite, în stare proaspătă, în ulei de măsline, timp de 3-4 ore pe baia de apă, fie la rece, timp de șase săptămâni, cu expunere la lumină

pentru transformarea protohipericinelor în hipericine, când extractul uleios se colorează în roșu) se aplică de preferință topic, dar poate fi dat și per oral. În funcție de tipul extractului, al căii de administrare și al dozei aplicate, acesta poate dezvolta următoarele efecte la *administrare internă*:

- antidepresiv blând – medicamente ce conțin extract uscat, în doză de 600-900 mg (administrarea a 612 mg extract de *Hypericum* s-a dovedit a avea în tratamentul depresiei de gravitate medie aceeași eficiență cu 50 mg/zi sertralină);
- antidiareic – datorită taninului și a hiperforinei;
- coleretic – colecistokinetic;
- antibacterian – datorită hiperforinei (atât formele de uz intern, cât și extern).

La aplicare topică, mai ales sub forma maceratului uleios, acțiunile dezvoltate sunt:

- antivirală – datorată acelorași hipericine;
- antiflogistică;
- cicatrizantă;
- activatoare a circulației sanguine la nivel dermic.

Dacă *acțiunea coleretic/colecistokinetică* a extractelor apoase (infuzii) se datorează, evident, în primul rând derivaților fenolici, *acțiunea antidiareică* revine taninurilor catehice, hipericinelor și hiperforinei.

De asemenea, *acțiunea antidepresivă* și, mai nou, cea *anxiolotică* nu aparține unei singure substanțe active sau unui grup chimic, ci fitocomplexului în sine.

Extractul în formă uscată (de regulă, RDE = 1-6:1, solvent etanol diluat) este privit ca un principiu activ unitar (fitocomplexul), deoarece la aceste două acțiuni concură atât hipericinele, cât și hiperforina, derivații xantonici și flavonoidele, fiecare realizând un efect propriu la un nivel-țintă, toate acestea însumându-se și exprimându-se clinic, după cum arată numeroase studii efectuate în ultima decadă.

Atât pentru extractele uscate de sunătoare, cât și pentru unele componente s-a putut documenta experimental (clinic și prin teste farmacologice) *acțiunea antidepresivă*, constatându-se:

- realizarea unui efect fotodinamic, dar și prin inhibarea MAO de către hipericine, mangiferină și flavonoide;
- creșterea concentrației intracelulare de Na^+ prin aportul de hiperforină (la depresivi, reducerea gradientului de sodiu intraneuronal determină o limitare a activității proteinelor de transport);
- inhibarea nespecifică a recaptării sinaptozomale a serotoninei, noradrenalinei, dopaminei, GABA și a α-glutamatului, ceea ce asigură în spațiul intrasinaptic un nivel ridicat de neurotransmițători (extract);
- creșterea secreției de melatonină (extract);
- stimularea și accentuarea utilizării luminii solare (extract);
- influențarea axei hipotalamo-pituitare, în sensul reducerii nivelului seric de cortizol și prolactină (ambele crescute în situații de stres), și a scăderii secreției de adrenalină în suprarenale.

În ultimul deceniu, s-a dovedit prin experimente pe șoareci, cărora li s-a indus pe cale chimică un Alzheimer, că hiperforina stimulează neurogeneza adultă în hipocampus,

îmbunătăţind memoria spaţială de lungă durată a animalelor tratate. Reglarea de către hiperforină a activităţii neurotransmiţătorilor acetilcolină şi glutamat, duce la reducerea formării de β-amiloid polimer (toxina Alzheimer) şi la degradarea toxicului deja existent. De asemenea, hiperforina şi hipericinele activează un mecanism de transport cu ajutorul căruia excesul de β-amiloid monomer este eliminat prin traversarea, de către acesta, a barierei hemato-encefalice.

Extractul de sunătoare determină, prin componentele sale bioactive, o creştere a nivelului cerebral de serotonină, neurotransmiţătorul fiind un activator potent al neurogenezei, care participă totodată la degradarea excesului de β-amiloid monomer.

Pentru maceratul uleios, *Hyperici oleum coctum*, s-au dovedit acţiunile: *cicatrizantă* (prin stimularea formării ţesutului de granulaţie), *analgezică*, *de stimulare* locală *a circulaţiei sanguine* şi *antiinflamatoare*, precum şi *antibacteriană* şi *antivirală* datorate hiperforinei şi hipericinelor.

Domenii de indicaţii şi dozaj

Preparatele medicamentoase obţinute din partea aeriană înflorită de sunătoare se indică *intern*:

- colalog şi coleretic;
- în episoade depresive uşoare până la medii (medicamente cu extract uscat standardizat în hipericine/hiperforină, 600-800 mg/zi);
- în tulburări psihovegetative (600 mg/zi);
- ca anxiolitic (350-600 mg/zi);
- în stări de agitaţie (300-450 mg/zi);
- în tulburări de micţiune (300-450 mg/zi);
- ca adjuvant în Alzheimer (600 mg/zi);

Uleiul de sunătoare se prescrie:

- *intern*, în tulburări dispeptice (o linguriţă o dată până la de două ori/zi);
- *topic*, în tratamentul şi posttratamentul rănilor (sub formă de compresă sau pensulaţie);
- vindecarea arsurilor de gradul I (prişniţe, comprese);
- în tratamentul şi posttratamentul unor mialgii (sub formă de masaj).

Contraindicaţii

Nu se administrează în:

- episoade depresive severe;
- tratamentul de întreţinere cu imuno-supresive de tip ciclosporină, tacrolimus, sirolimus.

Se administrează sub control medical în combinaţie cu:

- anticoagulante precum warfarina, phenprocromona;
- inhibitori proteazici (indinavir, nevirapin, camptotecină);
- citostatice (imatinib, erinotecan);
- inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (în tratamentul anti-HIV).

Efecte adverse

Preparatele pe bază de extract uscat de sunătoare pot determina, la expunere prelungită, o fotosensibilizare, dar în mod normal, la doze de 600-900 mg/zi, aceasta este redusă.

Se recomandă însă ca pe perioada tratamentului cu medicamente ce conţin astfel de extracte, ochii să fie protejaţi de soare, pentru a reduce riscul dezvoltării unei cataracte.

Interacțiuni medicamentoase

Studii țintite efectuate după anul 2000 au evidențiat posibile interacțiuni medicamentoase între componentele fitocomplexului și o serie de medicamente importante și care se bazează pe calitatea de inductor enzimatic pentru sistemul CYP 450. În mod deosebit, este stimulată producția hepatică a izoenzimei CYP 450 3A4, care metabolizează aproximativ 50% din medicamente. Datorită metabolizării accelerate a acestora (și eliminării crescute), se reduce activitatea următoarelor medicamente: digoxină, anticoagulante de tip cumarinic, inhibitori proteazici, citostatice, nefazodonă, amitriptilină, nortriptilină, paroxetină, dertralină, contraceptive orale, teofilină.

Interacțiunile se datorează prezenței hiperforinei în extract, motiv pentru care ar trebui alese medicamente standardizate în (sau și în) hiperforină, cu un conținut de maximum 2%. La administrarea unor preparate cu extract în doză de maximum 900 mg/zi sau infuzie din maximum 3 g/zi, interacțiunea este, conform experților, clinic irelevantă.

Bibliografie

Generalități

Aarland, R.C., Peralta-Gómez, S., Sanchéz, C.M., Parra-Bustamante, F., Villa-Hernández, J.M., León-Sánchez, F.D., Pérez-Flores, L.J., Rivera-Cabrera, F., Mendoza-Espinoza, J.A., 2015, „A pharmacological and phytochemical study of medicinal plants used in Mexican folk medicine", *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 14 (4), pp. 550-557.

Andersen, D.O., Weber, N.D., Wood, S.G., Hughes, B.G., Murray, B.K., North, J.A., 1991, „In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives", *Antiviral research*, 1 septembrie, 16 (2), pp.185-196.

Rahman, A.H., Parvin, M.I., 2014, „Study of medicinal uses on Fabaceae family at Rajshahi, Bangladesh", *Research in Plant Sciences*, 23 ianuarie, 2 (1), pp. 6-8.

Van Os, F.H., 1976, „Anthraquinone derivatives in vegetable laxatives", *Pharmacology*, 14 (suppl. 1), pp. 7-17.

Frangulae cortex

Kremer, D., Kosalec, I., Locatelli, M., Epifano, F., Genovese, S., Carlucci, G., Končić, M.Z., 2012, „Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of Frangula rupestris (Scop.) Schur and Frangula alnus Mill. Bark", *Food Chemistry*, 15 aprilie, 131 (4), pp.1174-1180.

Maleš, Ž., Kremer, D., Randić, Z., Randić, M., Pilepić, K., Bojić, M., 2010, „Quantitative analysis of glucofrangulins and phenolic compounds in Croatian Rhamnus and Frangula species", *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica*, 52 (2), pp. 108-113.

Rhamni cathartici fructus

Epifano, F., Genovese, S., Kremer, D., Randic, M., Carlucci, G., Locatelli, M., 2012, „Re-investigation of the anthraquinone pool of *Rhamnus* spp.: Madagascin from the fruits of *Rhamnus cathartica* and *R. Intermedia*", *Natural product communications*, 7 (8), doi:10.1177/1934578X1200700817.

unor *derivați de semisinteză*. Ca substanțe pure, *Ergotamini tartras* (antimigrenos) și *Ergometrini hydrogenomaleas* (ocitocic) sunt oficinale în *FR X*. Preparatele se administrează p.o. (soluție, capsule, tablete), preferabil după mese, injectabil (i.m.) sau intrarectal.

Se pot folosi:

- extracte totale: *Extractum Secalis cornuti fluidum* sau *siccum*, cu ergometrină și ergotamină, administrat în hemoragii post-partum sau post-abortum;
  - alcaloizi puri:
    - maleat de ergometrină, *Ergometrini maleas* (*Ph. Eur. IX*), *Ergometrini hydrogenomaleas* (*FR X*);
    - tartrat de ergotamină, *Ergotamini tartras* (*FR X*, *Ph. Eur. IX*);
  - derivați de semisinteză sau de sinteză:
    - DH-ergotamina;
    - DH-ergotoxina;
    - DH-ergocornina și DH-ergocriptina (maleat);
    - DH-ergocristina;
    - acid lisergic hidrogenat, asociere cu acid nicotinic;
    - metilergometrina, cunoscută și sub denumirea de methergin;
    - 2-brom-α-ergocriptina;
    - derivatul 8-aminoergolinic.

Plecând de la acidul lisergic, în anul 1938, Albert Hofmann a obținut un produs de semisinteză, LSD_{25} – dietilamida acidului lisergic (*Lysergsäurediethylamid*), unul dintre cele mai puternice halucinogene (de cca. 500 de ori mai activ decât mescalina): „compusul suprem al dezintegrării interioare, un fel de uraniu al drogurilor". LSD_{25} provoacă tahicardie, midriază, tremor, imagini pulsatorii în care predomină culorile roșu, galben și verde-deschis (în faza euforică) sau albastru-verde (în faza deprimantă), distorsionare spațio-temporală, anxietate, atac de panică, demență, tendință de suicid. Se află pe lista substanțelor psihogene interzise.

Vincae minoris herba

Produsul vegetal este reprezentat de părțile aeriene înflorite ale speciei *Vinca minor* L., din familia *Apocynaceae*, saschiu, cununiță, merișor.

Planta crește spontan în Europa și Asia Mică sau se cultivă.

Drogul prezintă tulpini subțiri, flexibile, cu frunze eliptice, coriace, lucioase, așezate opus pe tulpină și flori solitare, cu corolă infundibuliformă, de culoare albastră. Gustul este slab amar.

Compoziție chimică

Produsul medicinal *Vincae minoris herba* conține:

- 0,5-1% *alcaloizi indolici pentaciclici* (peste 50 ca număr):
  - cu nucleu eburnaminic – vincamina sau minorina (alcaloidul principal, aproximativ 10-45% din total), epivincamina, apovincamina, 20-hidroxi-vincamina, vincaminina, eburnamina;

- cu nucleu aspidospermanic – minovina, minovincina şi derivaţi, vincadiformina;
- cu diverse structuri – vincaminorina, vincaminoreina, vincamidina, perivincina, vincorina, vincesina.

• *flavonozide* (cvercetol- şi kemferol-glicozide);
• *steroli* (β-sitosterol);
• *acizi triterpenici* pentaciclici (acid ursolic);
• *acizi polifenolcarboxilici* (acid cafeic, acid *p*-hidroxibenzoic);
• *diverse componente* (carotenoide, tanin catehic, aminoacizi, alantoină, alcani, acid ascorbic, enzime, săruri minerale).

Acţiuni farmacologice şi mecanisme de acţiune

Vincamina prezintă acţiune complexă:

• *vasodilatatoare*, mai ales la nivel cerebral, prin stimularea circulaţiei şi a metabolismului neuronal;
• *hipotensivă*, prin vasodilataţia produsă ca urmare a accelerării glicolizei (respectiv a consumului de glucoză şi oxigen), cu creşterea presiunii CO_2 şi scăderea raportului lactat/piruvat. Efectul hipotensiv este intens, motiv pentru care este contraindicată la hipotensivi;
• *antihipertensivă*;
• *coronarodilatatoare*;
• *hipoglicemiantă*.

La administrare injectabilă, vincamina determină hipotensiune arterială moderată. Nu prezintă influenţă asupra debitului cardiac sau fluxului sanguin de la nivel renal.

Derivaţii de semisinteză, în principal apovincamina şi vinpocetina (apovincaminatul de etil), au acţiune vasodilatatoare cerebrală superioară vincaminei.

Vincaminorina, *vincaminoreina* şi *vincadiformina* prezintă acţiune antimitotică.

Produsul *Vincae minoris herba* are acţiune tonic amară şi antigalactagogă, iar prin conţinutul de tanin, astringentă şi cicatrizantă.

Domenii de indicaţie

Produsul medicinal *Vincae minoris herba* este sursă pentru extracţia industrială a vincaminei. Vincamina şi derivaţii de semisinteză se administrează în:

• insuficienţa circulatorie cerebrală cronică cu cefalee, ameţeli, tulburări de memorie, oboseală, acufene, caracteristică în general persoanelor vârstnice;
• insuficienţa hemoragică cerebrală acută;
• traumatisme craniene cu insuficienţă circulatorie.

De asemenea, se mai utilizează în:

• ateroscleroză sistemică;
• sindrom postcomoţional;
• afecţiuni circulatorii oftalmice (retiniene) şi cohleovestibulare;
• insuficienţă respiratorie;
• hipertensiune arterială.

În fitoterapie, *Vincae minoris herba* se recomandă în anemii uşoare, convalescenţă, inapetenţă, cură de ablactaţie.

Contraindicații și efecte adverse

Administrarea vincaminei și a derivaților este contraindicată în tumori cerebrale, hipertensiune intracraniană, sarcină. Se recomandă prudență la bolnavii cu aritmii cardiace și sechele de infarct miocardic (administrare sub control EKG).

Interacțiuni medicamentoase

Vincamina și derivații potențează efectul hipnotic al barbituricelor și al alcoolului.

Dozaj

Vincamina se administrează p.o. 20 mg de 2-3 ori/zi, i.m. 20 mg/zi sau i.v., în perfuzie lentă, diluată, 30-60 mg/zi. Vincamina (*Vincaminum, FR X*) este prelucrată sub formă de:

- drajeuri cu 10 mg;
- comprimate cu 20 mg;
- capsule retard cu 30 mg;
- sirop cu 10 mg/5 ml;
- soluție injectabilă cu 10 mg/ml sau 15 mg/2 ml.

Vinpocetina (*Vinpocetinum, Ph. Eur. IX*) se utilizează mai ales sub forma comprimatelor de 5 mg/10 mg sau concentrat pentru soluție perfuzabilă 10 mg/2 ml.

Catharanthi rosei herba/radix

Produsul vegetal este reprezentat de rădăcina și partea aeriană recoltată de la specia *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, sin. *Vinca rosea* L., sin. *Lochnera rosea* (L.) Reichb. ex Steud., sin. *Pervinca rosea* (L.) Moench, din familia *Apocynaceae.*

Planta este răspândită în regiunile tropicale.

Drogul *Catharanthi rosei herba* este constituit din tulpini subțiri, frunze oval-lanceolate, pubescente și flori solitare, albe, roz sau violacee.

Catharanthi rosei radix se prezintă sub formă de rădăcini pivotante, ramificate, de culoare galbenă-cafenie.

Ambele produse au gust amar.

Compoziție chimică

Produsele medicinale *Catharanthi herba/radix* conțin:

- *alcaloizi indolici* (0,2-1% în *herba*, 0,8-2,2% în rădăcini):
  - monomeri (cca. 40) – vindolina, carboximetilvelbenamina, lochnerina, catharantina, tetra-hidroalstonina, vindolinina, mitrafilina, reserpina, serpentina, ajmalicina;
  - dimeri (aproximativ 20) – vinblastina, vincristina, vindesina, leurosina, leurosidina, carosina;
  - glicoalcaloizi: vincozina, isovincozina, N-acetil-vincozina;
- *iridoide* (loganozida și derivații, swerozida, secologanozida);
- *acizi triterpenici* pentaciclici (1% acid ursolic);
- *antocianozide* (malvidol- și petunidol-glicozide);
- *flavonozide* (heterozide ale cvercetolului și kemferolului);
- *alte componente* (oze simple, enzime, săruri minerale).

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

În 1949, un cercetător canadian (Noble) a verificat efectul hipoglicemiant al unor extracte de *Catharanthus roseus*, prin injectare la șoareci cu diabet provocat experimental.

S-a constatat că animalele mureau de septicemie, din cauza unei bacterii (*Pseudomonas* sp.) condiţionat patogenă. Analizele au indicat o leucopenie accentuată (cu scăderea dramatică a leucocitelor), evidenţiată de leucogramă. De la această observaţie a plecat ideea utilizării extractului în tratamentul unor forme de leucemie, când numărul de leucocite este anormal crescut.

Din punct de vedere farmacologic, pentru acţiunea antitumorală, cei mai importanţi sunt alcaloizii dimeri: *vinblastina* (vincaleucoblastina, VLB), *vincristina* (leurocristina, VCR), leurosidina, leurosina, vindesina. Administrate ca atare în terapeutică, VLB şi VCR blochează diviziunea celulară în metafază – prin legare de tubulină, cu formarea unor dimeri ficşi care împiedică polimerizarea tubulinei, nepermiţând formarea fusului de diviziune în celulele aflate în mitoză, ceea ce determină apoptoza. Conform mecanismului de acţiune descris în cursul terapiei citostatice cu vincristină sau vinblastină sunt afectate şi alte celule şi ţesuturi (nu doar cele tumorale), deoarece tubulina mai participă şi la alte procese fiziologice, nu doar la mitoză. Este vorba de neoformarea de celule ale sistemului sanguin, de fagocitoza leucocitară, chemotaxie şi de procese de transport axonal în neuroni.

Din această cauză, vincristina prezintă o neurotoxicitate mare faţă de nervii periferici şi cei ai SNC, în timp ce vinblastina determină o depresie medulară accentuată.

Ambii alcaloizi se administrează sub formă de perfuzie, ca citostatice.

Pentru unii alcaloizi monomeri (leurosina, catharantina, lochnerina, tetrahidroalstonina, vindolina) a fost evidenţiată acţiunea hipoglicemiantă pentru care produsul fusese testat iniţial.

În Madagascar, produsul vegetal se foloseşte empiric pentru acţiunea purgativă, febrifugă, antihelmintică (*radix*), depurativă, antidiabetică, hipolipemiantă (*herba*).

Domenii de indicaţie

VCR este administrată ca antileucemic, în pediatrie, în leucemia acută mieloidă, dar şi în cancerul pulmonar cu celule mici sau în anumite sarcoame. VLB este citostatic general, recomandat în tratamentul unor carcinoame: boala Hodgkin, limfoame nehodgkiniene, neoplasm mamar, cancer ovarian, neoplasm testicular în stadiu avansat, sarcom Kaposi (din SIDA), coriocarcinom, neuroblastom.

Contraindicaţii şi efecte adverse

VLB şi VCR sunt contraindicate gravidelor şi în perioada de alăptare. La doze mari, VLB şi VCR provoacă tulburări grave: hematologice (leucopenie), neurologice (cefalee, polinevrite, paralizia nervilor oculari, parestezie, crize convulsive, depresie, halucinaţii), cardiace (ischemie, infarct miocardic), renale (insuficienţă renală), digestive (greaţă, vomă, constipaţie), respiratorii, la nivelul mucoaselor (iritaţii puternice), musculare (mialgii), cutanate (alopecie). VCR are toxicitate mai mare decât VLB.

Interacţiuni medicamentoase

VCR scade resorbţia digoxinei.

Dozaj

Sulfatul de vinblastină (*Vinblastini sulfas*, *Ph. Eur. IX*) este condiţionat sub forma unor preparate industriale.

Sulfatul de vincristină (*Vincristini sulfas, Ph. Eur. IX*) se comercializează sub formă de liofilizat pentru soluţii injectabile sau perfuzabile (1 mg).

Pentru limitarea efectelor adverse s-au obţinut şi derivaţi de semisinteză:

- vinorelbina sau noranhidrovinblastina (*Vinorelbini tartras, Ph. Eur. IX*);
- vindesina sau 16-amida vinblastinei (*Vindesini sulfas, Ph. Eur. IX*);
- vinflunina (vinorelbina difluorurată).

4.2.1.3. Alcaloizi chinolinici

A. Generalităţi

Introducere

Alcaloizii chinolinici sunt compuşi cu un nucleu chinolinic legat printr-o punte metilenică de un biciclu azotat hidrogenat, denumit nucleu chinuclidinic. Sunt întâlniţi în specii de *Cinchona*.

Biogeneză

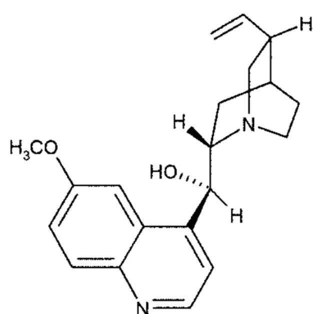
Alcaloizii chinolinici au ca precursor biogenetic principal triptofanul şi secologanina.

Structură chimică

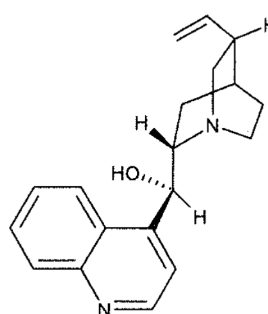
În general, aceşti alcaloizi se găsesc sub formă de perechi de izomeri, fapt datorat prezenţei în nucleul de bază a patru atomi de carbon asimetrici (C_3, C_4, C_8, C_9).

Cei mai reprezentativi alcaloizi din această clasă de derivaţi sunt:

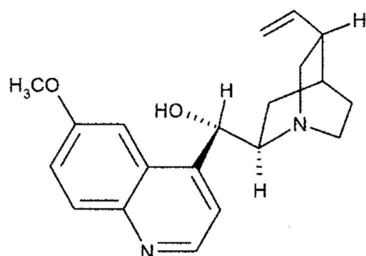
- chinina (izomerul *trans*);
- chinidina (izomerul *cis*);
- cinconina (izomerul *cis*);
- cinconidina (izomerul *trans*) (figura 160).



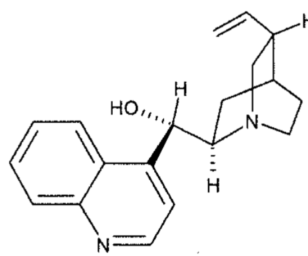
chinina (–)-*trans* (8S, 9R)



cinconidina (–)-*trans* (8S, 9R)



chinidina (+)-*cis* (8R, 9S)



cinconina (+)-*cis* (8R, 9S)

Figura 160. Principalii alcaloizi din *Chinae cortex*